

## РОЛЬ ГРУДНОГО МОЛОКА В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Каганова Т. И.<sup>1</sup>, Каткова Л. И.<sup>1</sup>, Галахова О. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Россия, г. Самара, info@samsmu.ru;

<sup>2</sup> Самарская городская детская клиническая больница им. Н. Н. Ивановой, Россия, г. Самара

---

Авторами проведено изучение влияния грудного вскармливания на реализацию и исходы внутриутробного инфицирования (далее – ВУИ) у 92 новорожденных детей с материнскими факторами риска. Установлено, что при наличии материнских факторов ВУИ отмечается значимое повышение в грудном молоке уровней общего белка и секреторного иммуноглобулина А, более выраженное у матерей младенцев с клиническими проявлениями ВУИ; при этом уровень триглицеридов оставался в пределах нормы. Выявлены значимые корреляции для показателя реализации инфекционного процесса с наличием анемии у матери ( $r = 0,56$ ), сроком гестации менее 32 недель ( $r = 0,56$ ), уровнями общего белка ( $r = 0,55$ ) и секреторного Ig А в грудном молоке ( $r = 0,43$ ). Полученные результаты научно обосновывают необходимость профилактики анемии у беременных, преждевременных родов и поддержки грудного вскармливания для снижения заболеваемости и смертности от ВУИ.

---

Ключевые слова: грудное вскармливание, внутриутробные инфекции, факторы риска внутриутробных инфекций.

## THE ROLE OF MATERNAL MILK IN THE DECREASE OF RISK OF THE DEVELOPMENT OF EMBRYONIC INFECTIONS IN THE PERIOD OF NEONATALITY

Kaganova T. I.<sup>1</sup>, Katkova L. I.<sup>1</sup>, Galachova O. O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Russia, Samara, info@samsmu.ru;

<sup>2</sup> Samara Municipal Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Russia, Samara

---

Authors conducted research of the influence of breastfeeding on realization and outcomes of embryonic infection among 92 newborn children with maternal risk factors. It was established that having maternal risk factors of embryonic infection there is a significant rise of the levels of total protein and secretory immunoglobulin A in the maternal milk. This rise can be better seen between the mothers of newborn children with clinical evidence of embryonic infection, herewith the level of triglyceride was within normal limits. Significant correlations for the index of realization of infection process with existence of anemia among mothers have been discovered ( $r=0,56$ ), term of gestation less than 32 weeks ( $r=0,56$ ), levels of total protein ( $r=0,55$ ) and secretory immunoglobulin IgA in the maternal milk ( $r=0,43$ ). Attained results scientifically prove the importance of preventive measures of anemia and preterm delivery among pregnant woman, supporting breastfeeding for the reduction of disease and mortality levels from embryonic infections.

---

Keywords: breast-feeding, embryonic infections, risk factors of embryonic infections.

Грудное вскармливание является одним из важных аспектов в повышении выживаемости и выхаживании новорожденных детей [1, 2]. Грудное молоко является уникальным продуктом детского питания, который содержит оптимальный состав нутриентов, а также антибактериальные и противовирусные факторы, защищающие грудного ребенка от инфекций. Поскольку основными причинами смертности новорожденных во всем мире считаются инфекционные заболевания вирусной и бактериальной природы наряду с асфиксией в родах и недоношенностью, мы решили провести изучение состава грудного молока у женщин с факторами риска реализации внутриутробных инфекций.

Снижение заболеваемости ВУИ является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как инфекции вызывают глубокие поражения органов и систем ребенка и

являются причиной детской инвалидности у 20 % недоношенных детей, перенесших ВУИ [1]. Поэтому профилактика, прогнозирование реализации ВУИ, разработка новых методов диагностики и комплексного сопровождения ребенка с угрозой реализации ВУИ или перенесшего ВУИ, становится первостепенной задачей.

Реализация ВУИ зависит от многих факторов, в том числе от состояния противoinфекционной защиты новорожденного ребенка, которая передается с материнским молоком. Хроническая инфекция, протекающая у женщин во время беременности, может приводить к инфицированию грудного молока, способствует изменению качественного состава и количества молока [6]. В литературе фактически отсутствуют сведения о качественном составе грудного молока у женщин с урогенитальной инфекцией, нарушения которого могут привести к развитию метаболического дисбаланса у детей, а также рекомендации по коррекции этих нарушений. Поэтому необходимо изучение особенностей гомеостаза в биологической системе «мать – грудное молоко – новорожденный».

**Цель исследования:** изучить влияние грудного вскармливания на реализацию и исходы ВУИ в периоде новорожденности.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе многопрофильной детской больницы государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н. Ивановой». Под наблюдением находились 92 новорожденных ребенка с факторами риска внутриутробных инфекций, из них у 32 детей в неонатальный период не произошла реализация инфекций, дети выписаны из стационара с выздоровлением, они составили первую группу (группу сравнения).

У 60 новорожденных детей произошла реализация внутриутробных инфекций в виде внутриутробной пневмонии, неспецифического энтероколита и раннего неонатального сепсиса. Клинические проявления в виде гнойного конъюнктивита и омфалита встречались всего в 2-х случаях.

Дети, у которых произошла реализация инфекции, были разделены на 2 группы (2-я и 3-я группы наблюдений) по исходу заболеваний. Во второй группе (n=30) заболевание имело благоприятный исход. Все дети выписаны из стационара, из них с выздоровлением – 26, с улучшением – 4.

Третью группу наблюдения составили 30 детей с клиническими проявлениями ВУИ с неблагоприятным (летальным) исходом заболевания.

Из 92-х детей 54 родились недоношенными, из них в 1 группе наблюдения 8, из них с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 2; во 2-ой группе наблюдения – 20, из них с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 3; ОНМТ – 8; в 3-ей – 25, из них с ЭНМТ –

17, ОНМТ – 4. .60 детей нуждались в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей, от их родителей было получено письменное «информированное согласие» на обследование и лечение с применением неинвазивных и инвазивных методик согласно стандартам и протоколам Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ).

Нами изучены материнские факторы риска внутриутробной инфекции плода, которые отражены в таблице 1.

Таблица 1

Материнские факторы риска внутриутробной инфекции плода

Факторы риска ВУИ	Частота встречаемости			
	Группа 1 n = 32	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30	Всего n = 92
Урогенитальные инфекции сочетанные	0,18	0,17	0,17	0,17
уреаплазмоз	0,13	0,2	0,13	0,15
гарднереллез	-	0,03	-	0,01
хламидиоз	0,06	0,03	0,03	0,04
обострение HSV	0,03	0,06	0,13	0,08
сифилис	-	-	0,03	0,03
дрожжевой кольпит	0,09	0,03	0,06	0,08
Обострение хронической экстрагенитальной инфекции	0,28	0,2	0,23	0,24
Анемия беременной	0,09	0,40	0,27	0,25
Гестоз	0,56	0,30	0,47	0,45
Истмико-цервикальная недостаточность	0,13	0,10	0,06	0,10
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	0,56	0,83	0,83	0,74

При постановке диагноза «Внутриутробная инфекция» использовались следующие критерии. Диагноз выставлялся новорожденному в качестве основного в случаях, когда на основании анамнестических данных и результатов обследования матери ребенок относился к группе высокого риска, а при физикальном обследовании пациента определялись типичные проявления внутриутробной инфекции. Если данные симптомы не выявлялись, диагноз не выставлялся до завершения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования ребенка. Отношение новорожденного к группе высокого риска указывалось в истории болезни в графе «Сопутствующие заболевания». Диагноз верифицировался на основании клинических симптомов, результатов микробиологического, молекулярно-биологического (ПЦР) и других необходимых лабораторных (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальных (рентгенологические, ультразвуковые) исследований.

Также ранняя диагностика инфекционно-воспалительных процессов проводилась посредством изучения патоморфологии плаценты, плодных оболочек и пуповины.

С целью определения степени влияния отдельных эндогенных и экзогенных факторов на реализацию ВУИ проанализированы данные анамнеза:

- со стороны матери: возраст, наличие профессиональных вредностей, семейное положение, наличие вредных привычек, экстрагенитальные заболевания, гинекологические заболевания, истории предыдущих беременностей, течение настоящей беременности и родов;

- со стороны новорожденного:

1) состояние при рождении, в первые сутки жизни и во время пребывания в родильном доме до перевода на второй этап;

2) по данным медицинской карты: состояние ребенка до 28 дней жизни или до выписки из стационара.

**По анамнестическим данным матери** учитывались экстрагенитальные заболевания – наличие или отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипер-/гипотензии, заболеваний дыхательной системы, анемии, болезней почек и мочевого пузыря, очагов хронической инфекции, ожирения; гинекологические заболевания – очаги хронического воспаления и эрозии шейки матки, хронические урогенитальные инфекции, аборт, выкидыши и мертворождения, венерические заболевания, внематочная беременность, рецидивирующая угроза прерывания беременности; течение настоящей беременности – угрозы прерывания, гестозы первой и второй половины, анемия, ХФПН, гестационный пиелонефрит, острые заболевания с повышением температуры тела, наличие УЗИ признаков инфекции (многоводие, маловодие, утолщение плаценты, несоответствие сроку гестации). Анализировался период родов – срок гестации, механизм родов, характеристика околоплодных вод, длительность безводного периода, осложнения в родах, данные гистологического исследования плаценты (наличие воспалительных изменений и ХФПН различной степени, соответствие сроку гестации).

До настоящего времени не уточнены многие вопросы, касающиеся качественного состава грудного молока в зависимости от состояния здоровья матери, внутриутробного развития плода, времени его появления на свет и наличия патологии у новорожденного. Выявлено, что качественный состав молока значительно ухудшается у родильниц после оперативного родоразрешения на фоне гестоза вследствие срыва адаптационных механизмов [6].

Зрелое грудное молоко появляется не ранее, чем через 3 недели после родов, а снижение содержания основных компонентов происходит после 4-6 месяцев лактации.

В последнее время защитные факторы грудного молока и влияние его состава на иммунитет ребенка вызывают всё возрастающий интерес у отечественных и зарубежных исследователей. Появляется все больше исследований, раскрывающих механизмы работы и доказывающих уникальные защитные функции компонентов молока – таких, как лактоферрин, лизоцим, иммуноглобулины различных типов. Молоко есть продукт синтеза крови, но при этом гемато-молочный барьер остается непроницаемым для сахарозы и инсулина, избирательно проницаемым для клеток иммунной системы матери – лейкоцитов, лимфоцитов, белков, sIgA.

Доказано, что лейкоциты грудного молока способны закрепляться на эпителии кишечника ребенка, находиться там до 60 ч и проникать в кровеносное русло, поддерживая иммунную систему и помогая ее правильному формированию. Желудочно-кишечный тракт ребенка первых лет жизни обладает пониженным рН и рядом других свойств, позволяющих определять клетки иммунной системы и не расщеплять их, сохраняя для длительной работы в кишечнике. Более того, лактоферрин – белок грудного молока, обладающий максимальным набором защитных качеств – не расщепляется и у взрослого человека и способен помочь в борьбе с большим числом распространенных заболеваний. Продукты распада других белков также могут противодействовать микробной флоре, сохраняя свою активность в ЖКТ на протяжении длительного срока и стимулируя правильное развитие иммунной системы.

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) – основной класс иммуноглобулинов женского молока; защищает слизистые ребенка – главные ворота инфекции для детей раннего возраста. Секреторные IgA играют ведущую роль в защите ребенка от возбудителей инфекций кишечного, респираторного и урогенитального тракта, отита, а также предупреждают развитие atopических заболеваний [4,8]. Содержание в грудном молоке sIgA может быть значимым для развития патологии у ребенка. Установлено, что дефицит sIgA в грудном молоке повышает риск развития у ребенка аллергии к белку коровьего молока [9]. Секреторный иммуноглобулин А устойчив к высокому уровню кислотности и расщепляющим ферментам.

Сборка молекулы sIgA происходит непосредственно в грудной железе [7]. По данным различных исследователей, наиболее высокое содержание sIgA выявляется в молозиве (до 12 г/л) с последующим существенным снижением его количества в «зрелом» грудном молоке – до 0,2–1 г/л [9,10]. Различия в содержании sIgA в грудном молоке, выявленные в работах разных авторов, ученые связывают с тем, что обследовались женщины, проживающие в странах с различным уровнем жизни, характеристиками микробной экспозиции. Молозиво женщин, вскармливающих недоношенных детей, имеет достоверно более высокое содержание sIgA, чем молозиво матерей доношенных новорожденных [4]. Ребенок получает

достаточно этих антител (приблизительно 0,5г sIgA в сутки – в пятьдесят раз больше суточной дозы, которую получают пациенты с гипоглобулинемией) за счет того, что со временем поглощает больший объем молока. На содержание sIgA в грудном молоке могут оказывать влияние различные факторы: возраст матери, срок родов, срок лактации, послеродовая инфекция, стресс, общее состояние иммунитета, курение и доход матери. У женщин старшего возраста, с хроническими очагами инфекции, перенесенным маститом, заболеваниями органов пищеварения и аллергической патологией отмечается более низкое содержание sIgA в молоке. В настоящее время влияние на содержание в молоке sIgA различных форм патологии и микробиологического статуса матери изучено недостаточно.

Низкая концентрация sIgA в грудном молоке может быть связана с наличием у женщины дефицита общего IgA [7].

Таким образом, грудное молоко остается лучшей поддержкой в становлении собственного иммунитета ребенка первых лет жизни, что особенно важно в непростых условиях жизни с ухудшающейся экологией и качеством продуктов питания. Десятки составляющих грудного молока требуют дальнейшего изучения.

На наш взгляд, из всех перечисленных компонентов именно IgA и sIgA можно количественно определять в грудном молоке в рутинной практике, поэтому представляется интересным изучение именно содержания IgA и sIgA в грудном молоке матерей новорожденных детей, реализовавших инфекции в сравнении с детьми без такой патологии для выхода на программу профилактики

Мы определяли содержание основных ингредиентов (белок, триглицериды, иммуноглобулин А общий и секреторный) в молоке матерей, имевших в период беременности и/или в родах факторы риска внутриутробной инфекции плода, из групп без реализации инфекционного процесса у новорожденных и с клиническими проявлениями ВУИ у младенцев. Для этого использовался разработанный нами метод, на который получено удостоверение на рационализаторское предложение № 190 от 31.01.2012 «Способ диагностики дефицитных состояний у детей с помощью исследования грудного молока матери».

Для анализа осуществлялся забор порции зрелого грудного молока в утренние часы в пластиковую пробирку, в равных частях до кормления ребенка и после (средний состав женского молока).

Исследование биохимического состава молока проводили на биохимическом анализаторе «Automatic Analyzez Hitachi 902» (Япония) с использованием закрытых диагностических наборов Roche / Hitachi.

В основе принципа определения триглицеридов лежал энзиматический колориметрический тест с использованием липопротеинлипазы и гидролизом триглицеридов до глицерина с последующим окислением до фосфатдигидроацетона и окрашиванием конечного продукта реакции в красный цвет. Учитывая диапазон изменений триглицеридов диагностического набора и нормы триглицеридов грудного молока, исследуемый образец разводился физиологическим раствором в соотношении 1:3. Полученный результат умножали на коэффициент разведения.

Для определения уровня белка использовался колориметрический тест с использованием реакции с ионами меди в щелочной среде с образованием окрашенного комплекса. Исследуемый образец молока подготавливался к исследованию путем центрифугирования в течение 15 минут при скорости вращения ротора 150 оборотов в минуту. Для анализа отбирался образец из нижней части центрифугата. Интенсивность окраски конечных продуктов реакции прямо пропорциональна концентрации аналита.

Определение концентрации секреторного иммуноглобулина класса А в грудном молоке выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора Ig А секреторный ИФА-БЕСТ ЗАО Вектор-Бест (г. Новосибирск). При определении использовался твердофазный метод иммуноанализа, основанный на принципе «сэндвича». Исследуемый образец молока подготавливался к исследованию путем разведения раствором для разведения (РРС) до конечного разведения 1:2000. Анализ проводился в две стадии. Во время первой инкубации в лунках планшета при добавлении анализируемых образцов происходит связывание секреторного иммуноглобулина А с иммобилизованными моноклональными антителами к секреторному компоненту иммуноглобулина. Во время второй инкубации конъюгат моноклональных антител к α-цепи IgА с пероксидазой хрена связывается с иммуноглобулином, иммобилизованным в ходе первой инкубации. Образовавшиеся иммунные комплексы выявляются цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации секреторного иммуноглобулина А в анализируемом образце, умножая результат на коэффициент разведения  $K=20$ . После изменения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика определяли концентрацию иммуноглобулина в анализируемых образцах. Измерения проводились с помощью микропланшетного фотометра для иммуноферментного анализа Stat Fax 2100. Количественное содержание иммуноглобулина в грудном молоке выражали в г/л.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нами проведено исследование содержания общего белка, триглицеридов и секреторного иммуноглобулина А в грудном

молоке 62 матерей; из них у 32, дети которых не реализовали ВУИ и у 30, дети которых имели клинические проявлениями инфекционного процесса. Средние значения содержания общего белка, триглицеридов и секреторного иммуноглобулина А в женском молоке представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание общего белка, триглицеридов и секреторного иммуноглобулина А в грудном молоке матерей новорожденных детей, не реализовавших и реализовавших инфекционный процесс

Показатели состава грудного молока	Норма	Группа без реализации ВУИ n=32	Группа с реализацией ВУИ n=30	Уровень значимости различий p
Общий белок, г/л	9 - 12	17,9 ± 2,0	23,4 ± 11,1	< 0,0001
Триглицериды, г/л	33 - 50	40,0 ± 2,5	33,5 ± 2,7	0,105
Секреторный Ig А, г/л	1,0 - 1,5	7,6 ± 1,0	18,3 ± 1,7	< 0,0001

Содержание общего белка, триглицеридов и секреторного иммуноглобулина А сравнивали с установленными нормами [3]. В обеих группах выявлено значимое повышение уровней общего белка и секреторного иммуноглобулина А, более выраженное у матерей младенцев с клиническими проявлениями ВУИ; при этом уровень триглицеридов оставался в пределах нормы.

Нами проведен анализ корреляций между исследуемыми показателями. Выявлено отсутствие значимых взаимосвязей между уровнями триглицеридов молока и других изучаемых компонентов (общий белок, Ig А общий и секреторный). Высокая корреляция ( $r = 0,75$ ) определена для значений общего белка с секреторным Ig А молока, корреляция средней степени ( $r = 0,52$ ) – с общим Ig А.

Также выявлены значимые корреляции для показателя реализации инфекционного процесса – с анемией у матери ( $r = 0,56$ ), сроком гестации ( $r = 0,56$ ), уровнями общего белка ( $r = 0,55$ ) и секреторного Ig А молока ( $r = 0,43$ ).

Активация латентно персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза у беременной (в том числе при анемии). Наличие внутриутробной инфекции может стать причиной преждевременных родов. В свою очередь, крайняя незрелость органов и систем у новорожденных с ЭНМТ способствует неблагоприятному исходу при реализации инфекционного процесса [5].



**Заключение.** Таким образом, повышение содержания общего белка и секреторного Ig А в грудном молоке женщин с факторами риска развития инфекционного процесса у их младенцев следует рассматривать как активацию защитных механизмов грудного молока.

Данные факты научно обосновывают наличие тесных взаимосвязей в биологической системе «мать – грудное молоко – новорожденный ребенок».

Выявленные значимые корреляции для показателя реализации инфекционного процесса с анемией у матери ( $r = 0,56$ ), сроком гестации ( $r = 0,56$ ), содержанием общего белка ( $r = 0,55$ ) и секреторного Ig А в грудном молоке ( $r = 0,43$ ) свидетельствуют о необходимости внедрения эффективных методов профилактики преждевременных родов, анемии среди беременных и поддержки грудного вскармливания, особенно у детей, родившихся недоношенными.

### Список литературы

1. Баранов А. А. Смертность детского населения в России (тенденции, причины и пути снижения). – М.: Изд-во Союза педиатров России, 2009. – 387 с.
2. Каткова Л. И. Формирование здоровья детей раннего возраста с позиций новых клиничко-организационных подходов и управления качеством медицинской помощи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Самара, 2008. – 50 с.
3. Логинова А. А. Особенности альбуминсвязывающей функции плазмы у детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде и способы ее коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2013. – 27 с.
4. Обголец А. А. Микробиология и иммунология грудного молока: монография / А. А. Обголец. – Омск, 2000. – 107 с.
5. Шабалов Н. П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 45-56.
6. Фаттахова А. Р. Инфицированность и изменения качественно-микроэлементного состава грудного молока у женщин с урогенитальной инфекцией // Практическая медицина. – 2007. – № 1. – С. 14-16.
7. Fetherston C. M. Recurrent blocked duct (s) in a mother with immunoglobulin a deficiency / C. M. Fetherston, C. T. Lai, P. E. Hartmann // Breastfeeding Medicine. – 2008. – Vol. 3, no. 4. – P. 261-265.
8. Hanson L. A. Immunobiology of human milk: How breastfeeding protects babies / L. A. Hanson. – Sweden: Pharmasoft Publishing, 2004. – 241 p.

9. Jevinen K. M. Does Low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? / K. M. Jevinen, S. T. Laine, A. L. Jarvenpaa // *Pediatric Research*. – 2000. – Vol. 48, no. 4. – P. 457-462.
10. Wang F. S. Secretory immunoglobulin A in human milk and infants' feces at 1-4 months after delivery / F. S. Wang // *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*. – 1995. – Vol. 30, no. 10. – P. 588-590.

**Рецензенты:**

Санталова Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Мазур Л.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.