

DOI: 10.15690/pf.v16i3.2027

И.А. Беляева<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 3, 4</sup>, Н.Н. Володин<sup>5</sup>, Е.Е. Петряйкина<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

# Организация грудного вскармливания в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей: дискуссионные вопросы

## Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель неонатологической службы ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (499) 236-31-21, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 04.07.2019 г., принята к печати: 29.07.2019 г.

Приоритетность обеспечения грудного вскармливания при выхаживании недоношенных младенцев не подвергается сомнению. Для детей, родившихся преждевременно, вскармливание грудным молоком обеспечивает двойной эффект, снижая риск как ближайших, так и отдаленных последствий, связанных с недоношенностью. В этой связи на международном уровне предпринимаются чрезвычайные шаги по поощрению и поддержке вскармливания новорожденных грудным молоком, в том числе в отделениях интенсивной терапии. Собственное молоко матери является первым выбором для кормления недоношенного ребенка. В последние годы обсуждаются проблемы качества и безопасности сцеженного грудного молока — как пастеризованного, так и свежего — для новорожденных пациентов отделений реанимаций и интенсивной терапии. Авторы указывают, что процедуры обработки и условия хранения сцеженного грудного молока существенно различаются, отсутствуют единые критерии его микробиологической безопасности. Все это ограничивает использование сцеженного грудного молока, прежде всего у недоношенных новорожденных. Помимо опасности бактериального инфицирования, в отношении недоношенных младенцев обсуждается риск заражения цитомегаловирусом (ЦМВ) при использовании свежего молока ЦМВ-серопозитивной матери. В обзоре рассматриваются критерии риска инфицирования детей ЦМВ и показания к избирательной обработке грудного молока для инактивации вероятного патогена.

**Ключевые слова:** грудное молоко, недоношенные дети, микробиологическая безопасность, цитомегаловирусная инфекция.

(Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Петряйкина Е.Е. Организация грудного вскармливания в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей: дискуссионные вопросы. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (3): 152–158. doi: 10.15690/pf.v16i3.2027)

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия внедрение в неонатологию технологий лечения и выхаживания недоношенных младенцев способствовало существенному снижению смертности детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Помимо этого удалось обеспечить снижение частоты инвалидизирующих заболеваний в этой популяции детей почти до 15% [1, 2]. В первую очередь это связано с совершенствованием респираторной поддержки и заместительной терапии сурфактантом, а также с разработкой оптимальных методик вскармливания [2, 3]. Нутритивные и иммунные свойства грудного молока делают его незаменимым компонентом успешно выхаживания недоношенных детей [4].

Уникальные свойства грудного молока приобретают особую значимость для младенцев с тяжелой перинатальной патологией, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Для детей, родившихся преждевременно, вскармливание грудным молоком обеспечивает двойной эффект, снижая риск как ближайших, так и отдаленных последствий, связанных с недоношенностью. В последние годы установлено, что состав материнского молока меняется в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении, что создает возможности для обеспечения адекватной защиты недоношенных младенцев и адаптации их иммунного ответа [5]. Грудное молоко уменьшает риск инфекционно-воспалительных осложнений, приводя к значительному снижению заболеваемости бронхолегочной дисплазией [6], ретинопатией недоношенных [7] и некротизирующим энтероколитом [8]. Питательные свойства грудного молока играют полезную роль как в краткосрочном, так и в долгосрочном неврологическом развитии [9–11], а воздействие антигенов грудного молока способствует формированию пищевой толерантности и значительно снижает риск развития аллергии

и атопических заболеваний [12, 13]. Продолжается изучение отдаленных преимуществ грудного молока по профилактике лейкозов [14], ожирения [15], сахарного диабета 2-го типа [16] и сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Преимущества грудного вскармливания были оценены с позиции экономических затрат. Установлено, что увеличение приверженности грудному вскармливанию приносит существенную экономию для любой системы здравоохранения [18].

В этой связи на международном уровне предпринимаются чрезвычайные шаги по поощрению и поддержке кормления новорожденных грудным молоком, в том числе в отделениях интенсивной терапии. В последние десятилетия организациями здравоохранения и научными сообществами грудное молоко было определено в качестве стандарта для питания недоношенных детей [19–21]. Собственное молоко матери является первым выбором для кормления недоношенного ребенка. Когда материнского молока недостаточно (распространенное явление в ОРИТН), донорское грудное молоко из организованного в стационаре банка является лучшей альтернативой. В совместном заявлении ВОЗ и UNICEF четко указывается, что «в соответствующих ситуациях должно предоставляться донорское грудное молоко» [22].

Непастеризованное материнское молоко все чаще используется в ОРИТН, но практика его назначения недоношенным младенцам очень разнообразна. В то время как донорское грудное молоко рассматривается в системе здравоохранения как лечебный продукт, свежее или свежезамороженное (т.е. не подвергнутое тепловой обработке) молоко матери относится к пищевым продуктам. В результате донорское человеческое молоко собирается, сортируется, пастеризуется и назначается в соответствии с регулярно обновляемыми рекомендациями [23, 24], тогда как рекомендаций по использованию свежего материнского молока для недоношенных пациентов нет. Однако применение одних и тех же критериев микробиологической и вирусологической безопасности к обоим видам грудного молока является нецелесообразным.

Вскармливание недоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела грудным молоком связано с проблемами обеспечения им достаточного количества материнского грудного молока, а также пищевой, химической, микробиологической и вирусологической безопасности свежего молока собственной матери. Грудное молоко для крайне незрелых и/или нестабильных недоношенных младенцев, которые не могут быть приложены к груди, необходимо сцеживать, собирать и, в зависимости от структурной организации неонатального отделения, транспортировать в специально отведенное место для дальнейшей обработки или хранения. Перед использованием грудное молоко должно быть (повторно) маркировано, в него должен быть внесен фортификатор для удовлетворения повышенной потребности недоношенного ребенка в белке и минералах, затем грудное молоко нужно разогреть, прежде чем им можно будет, наконец, кормить недоношенного ребенка [25]. Эти процедуры обработки грудного молока могут быть опасны для его качества и микробиологической безопасности [26].

В настоящее время имеется мало публикаций о современных подходах неонатальных отделений к использованию материнского молока [27]. Существующие зарубежные рекомендации [28–30] предусматривают различные методы обработки грудного молока. Вместе с тем использование грудного молока в ОРИТН должно осуществляться с соблюдением всех условий, обеспечивающих его безопасность, чтобы преимущества кормления недоношенных детей свежезамороженным материнским молоком не были аннулированы инфицированием ребенка.

#### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОГО МАТЕРИНСКОГО МОЛОКА: ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ**

Грудное молоко — это нестерильная сложная экосистема, которая отражает биотоп матери и может содержать комбинацию непатогенных и потенциаль-

Irina A. Belyaeva<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 3, 4</sup>, Nikolai N. Volodin<sup>5</sup>, Elena E. Petryaykina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

## **Organization of Breastfeeding in Neonatal Intensive Care Units: Discussion Issues**

*The priority of breastfeeding in the care of premature infants is not in doubt. For preterm babies, breastfeeding provides a dual effect, reducing the risk of both immediate and long-term effects associated with prematurity. In this regard, extraordinary efforts are being made at the international level to promote and support breast-feeding of newborns, including in intensive care units. Mother's own milk is the first choice for feeding a premature baby. In recent years, the problems of quality and safety of expressed breast milk — both pasteurized and fresh — for newborn patients of intensive care units are discussed. The authors point out that the treatment procedures and storage conditions of expressed breast milk differ significantly; there are no common criteria for its microbiological safety, which limits the use of this unique product, especially in premature infants. In addition to the risk of bacterial infection, the risk of infection with cytomegalovirus (CMV) when using fresh milk from a CMV — seropositive mother is discussed for premature infants. The review examines the criteria for the risk of CMV infection in children and indications for selective treatment of breast milk for inactivation of a probable pathogen.*

**Key words:** breast milk, preterm infants, microbiological safety, cytomegalovirus infection.

**(For citation:** Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Volodin Nikolai N., Petryaykina Elena E. Organization of breastfeeding in neonatal intensive care units: discussion issues. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (3): 152–158. doi: 10.15690/pf.v16i3.2027)

но патогенных микроорганизмов [31]. Показано, что микробиота грудного молока различается в зависимости от гестационного возраста при рождении [32]. После преждевременных родов младенца отмечено меньшее разнообразие микробиоты грудного молока и большее количество вирулентных штаммов стафилококков [32]. Кроме того, поскольку грудное молоко является биологическим продуктом, всегда существует опасность его загрязнения, будь то молоко от матери-донора или матери ребенка [33]. Бактериальная контаминация связана с риском сепсиса, наиболее высоким у крайне незрелых недоношенных младенцев [34, 35]. Так, сообщалось о загрязнении грудного молока на этапах сбора, транспортировки, обработки, хранения и пастеризации, а также при очистке молочного оборудования. Как результат, 10–40% проб молока, собранных у матерей в неонатальных отделениях, могут быть загрязнены патогенными микробами [36, 37]. Микроорганизмами, наиболее часто обсеменяющими молоко, являются *Coagulans negative staphylococci*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae* [37]. Для обеспечения микробиологической безопасности грудного молока необходимо избегать микробного загрязнения и размножения микроорганизмов, сохраняя при этом иммунные компоненты. Безопасный сбор сцеженного грудного молока имеет решающее значение для получения молока с минимальным количеством бактерий, влияя, таким образом, на продолжительность его хранения [38]. В 2005 г. Французское национальное агентство по безопасности пищевых продуктов рекомендовало пастеризовать материнское молоко, если оно не использовалось в течение 48 ч после сбора [39]. Некоторые ОРИТН предпочитают пастеризовать собственное молоко матери, чтобы снизить инфекционные риски, связанные с кормлением недоношенных младенцев с ОНМТ и ЭНМТ, до безопасного уровня [40]. В большинстве ОРИТН молоко матери не пастеризуется [30, 41]: его либо сразу выдают недоношенному ребенку [30, 40, 41], либо хранят замороженным [30, 40, 41], а затем размораживают, прежде чем выдать для кормления. Процесс обработки (замораживания-размораживания)

осуществляется обученным персоналом в специально отведенных помещениях [41–43]. К сожалению, микробиологические стандарты качества сцеженного материнского молока, в отличие от донорского молока или молочной смеси, в стационарах отсутствуют. Из-за отсутствия критериев микробиологической безопасности грудного молока (верхняя «граница безопасности» обсеменения) необходимость пастеризации грудного молока остается дискуссионным вопросом, что подтверждают результаты многоцентровых исследований, проведенных в некоторых европейских странах. Так, для оценки существующей практики использования сцеженного материнского молока в ОРИТН Бельгии и Люксембурга двадцати неонатальным отделениям был разослан опросник [44]. Из 19 ОРИТН, завершивших исследование, 47% проводили бактериологическое тестирование свежесцеженного молока. При этом применяемые критерии приемлемого уровня бактериальной обсеменности различались между ОРИТН как в отношении комменсальных, так и патогенных бактерий. Некоторые ОРИТН допускали наличие до  $10^5$  КОЕ/мл комменсальных микроорганизмов в свежем молоке, но пастеризовали молоко, если количество бактерий было выше этого уровня. Присутствие *Staphylococcus aureus* в любом количестве обычно приводило к отбраковке сцеженного грудного молока (таб.).

Частота проведения бактериологического скрининга молока варьировала от 1 раза перед началом кормления материнским молоком ( $n=1$ ) и в контроле 1–2 раза/нед ( $n=4$ ) до ежедневного ( $n=2$ ) микробиологического исследования каждого объема молока для кормления. При этом 7 ОРИТН проводили скрининг молока только при наличии клинических показаний: в случае пищевой непереносимости ( $n=4$ ), позднего сепсиса или некротизирующего энтероколита ( $n=7$ ), а также в случае инфекции у матери, например мастита ( $n=4$ ). Только 6 ОРИТН имели в своем распоряжении устройство для пастеризации молока. Время хранения свежего молока в холодильнике варьировало от 24 ч до 7 сут перед использованием для кормления. Возможность

**Таблица.** Используемые критерии микробиологического контроля свежесцеженного (нативного) материнского молока в ОРИТН [40]  
**Table.** Criteria of microbiological control for native breast milk in newborns and infants ICU [40]

Участники исследования	Критерии микробиологического контроля		
	Допускается применение свежего ГМ	Применение ГМ только после пастеризации	Отбраковка ГМ
ОРИТН 1	Комменсальные м/о — $<10^5$ КОЕ/мл Патогенные м/о — $<10^4$ КОЕ/мл	Комменсальные м/о — $10^5$ – $10^6$ КОЕ/мл Патогенные м/о — $10^4$ – $10^5$ КОЕ/мл	Комменсальные м/о или общее кол-во $>10^6$ КОЕ/мл Патогены $>10^5$ КОЕ/мл или <i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Streptococcus</i>
ОРИТН 2	CoNS $\leq 10^5$ КОЕ/мл	CoNS $>10^5$ КОЕ/мл Патогенные м/о $\leq 10^4$ КОЕ/мл	<i>S. aureus</i> , Gram(-) bacilli, <i>Bacillus</i> $>10^4$ КОЕ/мл
ОРИТН 3	Комменсальные м/о — $<10^5$ КОЕ/мл	Комменсальные м/о — $>10^5$ КОЕ/мл Патогенные м/о $\geq 10^4$ КОЕ/мл	Присутствие <i>S. aureus</i>
ОРИТН 4	Только молозиво	Все ГМ, кроме молозива	Присутствие <i>S. aureus</i>
ОРИТН 5	CoNS $\leq 5 \times 10^4$ КОЕ/мл Отсутствие патогенов	Нет пастеризатора	CoNS $\geq 5 \times 10^4$ КОЕ/мл Присутствие патогенов
ОРИТН 6	Комменсальные м/о — $<10^5$ КОЕ/мл Отсутствие патогенов	Нет пастеризатора	Комменсальные м/о — $>10^5$ КОЕ/мл Присутствие патогенов

*Примечание.* ОРИТН — отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГМ — грудное молоко, м/о — микроорганизмы, CoNS — коагулазонегативные стафилококки.

*Note.* BM — breast milk, m/o — microorganisms, CoNS — coagulase-negative staphylococcus.

использования донорского молока была ограничена в большинстве ОРИТН.

Аналогичное многоцентровое исследование, направленное на изучение методов бактериологического контроля сцеженного грудного молока в ОРИТН, было проведено в 2016–2017 гг. в 152 перинатальных центрах III–II уровня (Германия, Швейцария, Австрия) [39]. Бактериологический скрининг грудного молока в случаях, когда молоко сцеживалось матерью дома ( $n=7$ ), сцеживалось в ОРИТН ( $n=2$ ) или в обоих случаях ( $n=56$ ), регулярно проводили 65 ОРИТН (43%). Грудное молоко пастеризовали 28 из 65 ОРИТН и/или отбраковывали 48 из 65 ОРИТН, если количество бактерий превышало установленные пороговые значения. При этом пороговые уровни значительно различались между ОРИТН. Тридцать различных пороговых значений бактериальной обсемененности грудного молока, используемые для решения вопроса о его пастеризации или отбраковке, были сообщены 65 неонатальными блоками. Обработка загрязненного сцеженного грудного молока осуществлялась методом Холдер-пастеризации (прогревание при 62,5°C в течение 30 мин ( $n=20$ ) или высокотемпературной кратковременной пастеризацией (нагревание до 72°C в течение 5 сек) ( $n=3$ )). Решение о прекращении бактериологического контроля и обработки грудного молока для снижения бактериальной обсемененности, а также инициация кормления недоношенных детей свежесцеженным материнским грудным молоком принимались на основе постменструального возраста ( $\geq 32$  нед) и фактической массы тела ребенка ( $\geq 1500$  г).

Эти исследования подтверждают, что процедуры обработки сцеженного материнского молока в ОРИТН существенно различаются, а проблема необходимости дополнительных мер для снижения риска генерализованных инфекций при кормлении недоношенных детей грудным молоком, таких как бактериологический скрининг или термическая обработка, остается нерешенной. Исследователи выражают обеспокоенность [30, 40], что отсутствие четких критериев микробиологического контроля может привести к отбраковке и утилизации значительного количества грудного молока, особенно при отсутствии устройств для пастеризации молока, что имеет место во многих ОРИТН европейских стран.

### **РИСК ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ ЧЕРЕЗ ГРУДНОЕ МОЛОКО СОБСТВЕННОЙ МАТЕРИ — РЕАЛЬНОЕ ПРЕПЯТСТВИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СВЕЖЕСЦЕЖЕННОГО МОЛОКА В ОРИТН?**

Около 50–80% женщин фертильного возраста серопозитивны к цитомегаловирусу (ЦМВ) до беременности [45], и у большинства происходит очаговая реактивация ЦМВ в молочных железах и экскреция вируса в грудное молоко в течение 2 мес после родов [46]. Как следствие, в 8–37% случаев происходит передача ЦМВ в постнатальном периоде через свежее или замороженное грудное молоко [47]. По другим данным, процент инфицированных младенцев составляет 7–10%, а 3–5% из них имеют тяжелые проявления инфекции [48]. В материнском молоке недоношенных детей выделение ЦМВ начинается с более низкой вирусной нагрузки, сроки начала выделения варьиабельны (обычно в первые 10 сут лактации; но вирус может присутствовать уже в молозиве) [49, 50]. Обсеменение молока ЦМВ находится на самом высоком уровне в сроки от 4 до 8 нед после родов [51]. ЦМВ реактивируется лактацией в молочной железе в 95% случаев и затем передается через макро-

фаги, моноциты и вирионы, присутствующие в сыром грудном молоке [52]. Сообщается, что замораживание молока частично инактивирует ЦМВ [53, 54]. Однако более надежным методом считается пастеризация при 62,5°C в течение 30 мин, которая гарантирует полную инактивацию вируса в грудном молоке [55].

Постнатальное инфицирование доношенных новорожденных и умеренно недоношенных детей ЦМВ через молоко обычно протекает бессимптомно и не имеет долгосрочных последствий. Эти младенцы защищены антителами матери, получаемыми в третьем триместре, что не происходит у недоношенных с гестационным возрастом  $< 32$  нед [56]. Основными симптомами инфицирования являются апноэ, брадикардия, пневмония, гепатит, поражение желудочно-кишечного тракта и гематологические нарушения (тромбоцитопения, нейтропения и лимфоцитоз). Эти признаки появлялись между 4 и 8 нед жизни и могли быть опасны для жизни, тогда как уровень С-реактивного белка оставался низким (от 10 до 20 мг/л). Эта клиническая ситуация обозначается как «сепсисоподобная» [52]. Поэтому в международных рекомендациях указано на нецелесообразность кормления недоношенных, в том числе с массой тела менее 1500 г, детей от ЦМВ-позитивных матерей свежим грудным молоком до достижения скорректированного возраста 32 нед [27, 39, 48]. Вместе с тем в наблюдательных исследованиях, выполненных в небольших популяциях, дополнительной заболеваемости ЦМВ-инфекцией в период госпитализации недоношенных детей не выявлено [57]. Напротив, в других работах сообщается о значительной частоте постнатальной заболеваемости ЦМВ-инфекцией и ее долгосрочных нейросенсорных последствиях [55, 58].

К факторам риска развития манифестных ЦМВ-инфекций относятся крайне низкая масса тела при рождении и глубокая недоношенность [47, 56], а также сопутствующие заболевания, вирусная нагрузка в грудном молоке, преждевременный разрыв околоплодных оболочек и сепсис в первые недели жизни [59]. Тяжелая ЦМВ-инфекция наблюдалась у младенцев, родившихся с гестационным возрастом  $< 26$  нед, особенно если у них были значимые сопутствующие заболевания (перинатальные поражения центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств), а передача ЦМВ произошла до 8 нед жизни [60].

В 2010-х годах в ретроспективных исследованиях и обзорах литературы была проведена переоценка риска развития тяжелой ЦМВ-инфекции, приобретенной с молоком, и ее возможного влияния на прогноз развития детей. Риск, связанный с манифестными инфекциями и «сепсисом», был оценен как низкий [57]. В частности, риск неврологических нарушений (когнитивных и двигательных), связанных с постнатальной передачей ЦМВ, был аналогичен риску этих нарушений у недоношенных детей без постнатальной ЦМВ-инфекции [61, 62].

В 2012 г. Американской академией педиатрии были опубликованы рекомендации, согласно которым положительные стороны вскармливания свежим грудным молоком (в том числе от серопозитивных матерей) перевешивают риски отдаленных неврологических нарушений, предположительно связанных с постнатальным инфицированием ЦМВ [20]. Эти рекомендации были основаны на результатах исследований, опубликованных в 1980–2005 гг. В последующие годы некоторые исследователи описали негативное влияние постнатального инфицирования ЦМВ на когнитивное развитие недоношенных, родившихся до истечения 34 нед гестации [50]. Другие авторы отрицали это влияние [56, 58, 63].

Вместе с тем сообщалось о случаях развития тяжелого «сепсиса» и тяжелых энтеропатий, предположительно атипичного некротизирующего энтероколита [64], а также о нескольких смертельных случаях [65]. Кроме того, начиная с 2015 г., исследования бронхолегочной дисплазией были значительно выше у детей с постнатальной ЦМВ-инфекцией [66]. Отсутствие отдаленных последствий также ставилось под сомнение [50].

Стандартным методом диагностики ЦМВ-инфекции было выделение вируса на культуре фибробластов из образца мочи, но современные методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладают лучшими чувствительностью и специфичностью (98,8 и 99,9% соответственно) и могут быть выполнены в образцах мочи или крови [67]. Чтобы сделать вывод о приобретенной с молоком инфекции, врожденная ЦМВ-инфекция должна быть исключена с помощью отрицательного результата обнаружения вируса в пробах крови или мочи, взятых в течение первых 21 сут жизни, или в пробе слюны, взятой до 21 сут жизни и до начала питания непастеризованным грудным молоком [52, 67, 68].

В случае ЦМВ-инфекции, диагностированной после 21 сут жизни, положительная ПЦР не может дифференцировать врожденные и постнатальные инфекции. Тогда только отрицательная ПЦР с использованием образца, собранного до 21 сут жизни (пуповинная кровь или высохшие пятна крови, собранные на промокательной бумаге для программы скрининга новорожденных), может исключить диагноз врожденной инфекции. Реактивация вируса в грудном молоке может быть подтверждена тем же способом (выделением вируса или ПЦР) [52, 69]. В настоящее время отсутствует консенсус по вопросу соотношения риска ЦМВ-инфекций и пользы свежего грудного молока у недоношенных детей с ОНМТ при рождении.

В многоцентровом исследовании [40] скрининг матерей на ЦМВ был проведен 85% ОРИТН уровня III и 63% ОРИТН уровня II. Необработанным свежим молозивом ЦМВ-серопозитивных матерей кормили недоношенных младенцев в 66% ОРИТН в течение 4 сут (диапазон 2–10 сут). После этого в 58% ОРИТН проводилась инактивация ЦМВ с использованием Холдер-пастеризации (нагрев молока при  $62,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  в течение 30 мин), высокотемпературной кратковременной пастеризации (при  $72^\circ\text{C}$  в течение 5 сек) и/или замораживания-размораживания грудного молока. Метод замораживания-размораживания предполагал замораживание молока в течение в среднем 1 сут (диапазон 0,5–14 сут) при средней температуре  $-20^\circ\text{C}$ . Обработка грудного молока серопозитивных матерей для инактивации ЦМВ была начата в среднем на 4-е сут (в соответствии с проникновением ЦМВ в грудное молоко после первой недели лактации) [70]. Время прекращения обработки грудного молока для инактивации ЦМВ и сроки инициации вскармливания свежим грудным молоком ЦМВ-серопозитивных матерей зависели от постменструального возраста и фактической массы тела недоношенного ребенка. В другом многоцентровом исследовании [44] только одно отделение интенсивной терапии регулярно проверяло всех кормящих матерей на наличие ЦМВ, и 5 из 19 отделений не использовали свежее молоко у недоношенных детей с ОНМТ, если было известно, что мать серопозитивна по ЦМВ.

Однако опубликованные сведения о риске передачи ЦМВ, наличии клинических признаков инфекции или сепсиса и влиянии постнатальной ЦМВ-инфекции

на ближайшие и отдаленные исходы развития детей остаются спорными. Австрийское общество педиатрии рекомендует замораживание-размораживание молока и грудного молока ЦМВ-серопозитивных матерей для всех недоношенных младенцев с гестационным возрастом  $<32$  нед [71]. Национальный комитет Германии по грудному вскармливанию вследствие недостаточности данных не рекомендует пастеризацию с целью инактивации ЦМВ [72]. Американская академия педиатрии (2012) [20], как уже упоминалось выше, полагает, что преимущества регулярного кормления грудным молоком от серопозитивных матерей перевешивают риски возможных отдаленных неврологических нарушений.

Создание национальных реестров постнатально инфицированных ЦМВ детей и точная диагностика конкретных форм инфекций помогут оценить степени реального инфекционного риска и популяции, подверженные риску, что позволит подготовить национальные клинические рекомендации. Эти рекомендации должны, в частности, основываться на знании состояния ЦМВ-статуса матери во время беременности, в том числе при преждевременных родах, а также более точных методах скрининга новорожденных младенцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не разработаны общепризнанные клинические рекомендации по безопасному использованию сцеженного материнского молока для собственного ребенка в неонатальном стационаре. Поэтому в практической деятельности в разных ОРИТН применяются различные подходы. При этом скрининг молока биологической матери (в том числе исследование на вирусные инфекции) и его пастеризация рутинно не рекомендуются. Не разработано критериев бактериального загрязнения сцеженного грудного молока, являющихся основанием для отказа от него при вскармливании недоношенного или больного младенца этой матери. Критерии микробиологической безопасности, разработанные для банков донорского грудного молока, применяются только если пастеризованное донорское молоко назначают биологически неродственным детям. При обеспечении грудного вскармливания в ОРИТН, особенно в отношении недоношенных младенцев, следует учитывать даже минимальные риски постнатального вирусного и бактериального инфицирования незрелых новорожденных. Целесообразны дальнейшие исследования проблемы безопасности свежего грудного молока для этой популяции младенцев и разработка индивидуализированных рекомендаций по его использованию. Ожидается, что это позволит максимально использовать нутритивный и иммунный потенциал грудного молока.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharma

ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ПД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD

Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**И.А. Беляева**

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Е.Е. Петряйкина**

<http://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2015;44:723–731. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.06.010.
2. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230–238. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
3. Vidyasagar D. Half a century of evolution of neonatology: a witness's story. *Indian J Pediatr.* 2015;82:1117–1125. doi: 10.1007/s12098-015-1838-8.
4. Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in the preterm infant: What's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19:220–225. doi: 10.1097/MCO.0000000000000270.
5. Lewis ED, Richard C, Larsen BM, Field CJ. The importance of human milk for immunity in preterm infants. *Clin Perinatol.* 2017;44:23–47. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.008.
6. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, et al. On behalf of the german neonatal network. does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr.* 2016;169:76–80. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.080.
7. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, et al. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016;36:913–920. doi: 10.1038/jp.2016.98.
8. Donovan SM. The role of lactoferrin in gastrointestinal and immune development and function: a preclinical perspective. *J Pediatr.* 2016;173:16–28. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.072.
9. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104:14–19. doi: 10.1111/apa.13139.
10. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, et al. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatr.* 2013;167:836–844. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.455.
11. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health.* 2015;3:199–205. doi: 10.1016/S2214-109X(15)70002-1.
12. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58(9):833–843. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00264.x.
13. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;179:1153–1167. doi: 10.1093/aje/kwu072.
14. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(6):e151025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1025.
15. Pudla KJ, González-Chica DA, de Vasconcelos Fde A. [Effect of breastfeeding on obesity of schoolchildren: influence of maternal education. (Article in Portuguese).] *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):295–302. doi: 10.1016/j.rpped.2015.01.004.
16. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104:30–37. doi: 10.1111/apa.13133.
17. Singhal A. The impact of human milk feeding on long-term risk of obesity and cardiovascular disease. *Breastfeed Med.* 2019;14(S1):S9–S10. doi: 10.1089/bfm.2019.0037.
18. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet.* 2016;387:491–504. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01044-2.
19. World Health Organization (WHO). Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. Geneva: WHO; 2011.
20. American Academy of Pediatrics (AAP). Breastfeeding and use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129:e827–841. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
21. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:535–542. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a.
22. World Health Organization (WHO) / United Nations Children's Fund (UNICEF). Meeting on infant and young child feeding. *J Nurs Midw.* 1980;25(3):31–38. doi: 10.1016/0091-2182(80)90051-8.
23. Weaver G, Bertino E, Gebauer C, et al. Recommendations for the establishment and operation of human milk banks in Europe: a consensus statement from the European Milk Bank Association (EMBA). *Front Pediatr.* 2019;7:53. doi: 10.3389/fped.2019.00053.
24. Best practice for expressing, storing and handling human milk in hospitals, homes, and child care settings. 4th edition, HMBANA; 2019. Available from: <https://www.hmbana.org/our-work/publications.html>.
25. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, et al. Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:103–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001142.
26. Peters MD, McArthur A, Munn Z. Safe management of expressed breast milk: a systematic review. *Women Birth J Aust Coll Midwives.* 2016;29:473–481. doi: 10.1016/j.wombi.2016.05.007.
27. Omarsdottir S, Casper C, Akerman A, et al. Breastmilk handling routines for preterm infants in Sweden: a national cross-sectional study. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2008;3:165–170. doi: 10.1089/bfm.2007.0033.
28. Steele C, Collins E, eds. *Infant and pediatric feedings: guidelines for preparation of human milk and formula in health care facilities.* 3rd ed. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2018. 248 p.
29. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, et al. Human milk in feeding premature infants: from tradition to bioengineering. Proceedings of a consensus development conference — EXPO-2015. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2015;61:S1–19. doi: 10.1097/MPG.0000000000000897.
30. Picaud JC, Buffin R, Gremmo-Feger G, et al. Review concludes that specific recommendations are needed to harmonise the provision of fresh mother's milk to their preterm infants. *Acta Paediatr.* 2018;107:1145–1155. doi: 10.1111/apa.14259.
31. Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients.* 2018;10:1643. doi: 10.3390/nu10111643.
32. Soeorg H, Metsvaht T, Eelmäe I, et al. Coagulase-negative staphylococci in human milk from mothers of preterm compared with term neonates. *J Hum Lact.* 2017;3:329–340. doi: 10.1177/0890334417691505.
33. Committee on Nutrition; AAP Section on Breastfeeding; Committee on Fetus and Newborn. Donor human milk for the

- high-risk infant: preparation, safety, and usage options in the united states. *Pediatrics*. 2017;139:e20163440. doi: 10.1542/peds.2016-3440.
34. Gras-Le Guen C, Lepelletier D, Debillon T, et al. Contamination of a milk bank pasteurizer causing a *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F434–435. doi: 10.1136/fn.88.5.f434.
35. Behari P, Englund J, Alcasid G, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to preterm infants through breast milk. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:78–80. doi: 10.1086/502476.
36. Landers S, Updegrove K. Bacteriological screening of donor human milk before and after Holder pasteurization. *Breastfeed Med*. 2010;5:117–121. doi: 10.1089/bfm.2009.0032.
37. Schanler R, Fraley J, Lau C, et al. Breastmilk culture and infection in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2011;31:335–338. doi: 10.1038/jp.2011.13.
38. Eglash A; The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #8 Human milk storage information for home use for full-term infants. *Breastfeed Med*. 2010;5:127–130. doi: 10.1089/bfm.2017.29047.aje.
39. AFSSA *Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons*. Juillet; 2005. [accessed on 4 July 2015] Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-BIB.pdf>.
40. Klotz D, Jansen S, Gebauer C, Fuchs H. Handling of breast milk by neonatal units: large differences in current practices and beliefs. *Front Pediatr*. 2018;6:235. doi: 10.3389/fped.2018.00235.
41. Steele C. Best practices for handling and administration of expressed human milk and donor human milk for hospitalized preterm infants. *Front Nutr*. 2018;5:76. doi: 10.3389/fnut.2018.00076.
42. Barbas KH. Mother's milk technicians: a new standard of care. *J Hum Lact*. 2013;29:323–327. doi: 10.1177/0890334413492910.
43. Omarsdottir S, Casper C, Naver L, et al. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:482–489. doi: 10.1097/INF.0000000000000619.
44. Cossey V, Johansson A-B, de Halleux V, Vanhole C. The use of human milk in the neonatal intensive care unit: practices in Belgium and Luxembourg. *Breastfeeding medicine*. 2012;7(4):302–306. doi: 10.1089/bfm.2011.0112.
45. Lloyd ML, Hod N, Jayaraman J, et al. Inactivation of cytomegalovirus in breast milk using ultraviolet-c irradiation: opportunities for a new treatment option in breast milk banking. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161116. doi: 10.1371/journal.pone.0161116.
46. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513–518. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04043-5.
47. Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22–24 weeks' gestation after transmission via breast milk. *Neonatology*. 2014;105:27–32. doi: 10.1159/000355306.
48. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005;115:496–506. doi: 10.1542/peds.2004-2491.
49. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(1):53–58. doi: 10.1097/00006454-199801000-00012.
50. Hamprecht K, Goelz R. Postnatal cytomegalovirus infection through human milk in preterm infants: transmission, clinical presentation, and prevention. *Clin Perinatol*. 2017;44:121–130. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.012.
51. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008;41:198–205. doi: 10.1016/j.jcv.2007.12.005.
52. Lopes A-A, Champion V, Mitancher D. Nutrition of preterm infants and raw breast milk-acquired cytomegalovirus infection: French National Audit of Clinical Practices and Diagnostic Approach. *Nutrients*. 2018;10:1119. doi: 10.3390/nu10081119.
53. Hamprecht K, Maschmann J, Muller D, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res*. 2004;56:529–535. doi: 10.1203/01.PDR.0000139483.35087.BE.
54. Omarsdottir S, Casper C, Naver L, et al. CMV infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:482–489. doi: 10.1097/INF.0000000000000619.
55. Stock K, Griesmaier E, Brunner B, et al. Pasteurization of breastmilk decreases the rate of postnatally acquired cytomegalovirus infections, but shows a nonsignificant trend to an increased rate of necrotizing enterocolitis in very preterm infants—a preliminary study. *Breastfeed Med*. 2015;10:113–117. doi: 10.1089/bfm.2014.0108.
56. Yoo HS, Sung SI, Jung YJ, et al. Prevention of cytomegalovirus transmission via breast milk in extremely low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2015;56:998–1006. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.998.
57. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1937–e1945. doi: 10.1542/peds.2013-0076.
58. Goelz R, Meisner C, Bevot A, et al. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F430–433. doi: 10.1136/archdischild-2012-303384.
59. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014;168:1054–1062. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1360.
60. Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, Nijman J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:1345–1355. doi: 10.1586/14787210.2014.966080.
61. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1172–1178. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x.
62. Kurath S, Resch B. Cytomegalovirus and transmission via breast milk: how to support breast milk to premature infants and prevent severe infection? *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:680–681. doi: 10.1097/INF.0b013e3181dc4d4a.
63. Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, et al. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. *Acta Paediatr*. 2012;101(4):e167–172. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02538.x.
64. Okulu E, Akin IM, Atasay B, et al. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol*. 2012;32:72–74. doi: 10.1038/jp.2011.58.
65. Lopes A-A, Belhabri S, Karaoui L. Erratum: clinical findings and autopsy of a preterm infant with breast milk-acquired cytomegalovirus infection. *AJP Rep*. 2016;6:e367. doi: 10.1055/s-0036-1593627.
66. Kelly MS, Benjamin DK, Puopolo KM, et al. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e153785. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3785.
67. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis*. 2014;210:1415–1418. doi: 10.1093/infdis/jiu263.
68. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364:2111–2118. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
69. Romero-Gómez MP, Cabrera M, Montes-Bueno MT, et al. Evaluation of cytomegalovirus infection in low-birth weight children by breast milk using a real-time polymerase chain reaction assay. *J Med Virol*. 2015;87:845–850. doi: 10.1002/jmv.24101.
70. Hamprecht K, Vochem M, Baumeister A, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in human milk cells and cell free milk whey by nested PCR. *J Virol Methods*. 1998;70:167–176. doi: 10.1016/S1386-6532(03)00074-X.
71. Zwiauer K. Prävention von CMV-Infektionen bei frühgeborenen durch Muttermilch. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2009;157(8):795–797. doi: 10.1007/s00112-009-2019-5.
72. Risiko der Zytomegalievirus-Infektion durch Muttermilchernährung von sehr unreifen Frühgeborenen. Empfehlung der Nationalen Stillkommission [cited 2006 Juni 7]. Available from: <https://studylibde.com/doc/2484799/empfehlungen-risiko-der-zytomegalievirus>.