



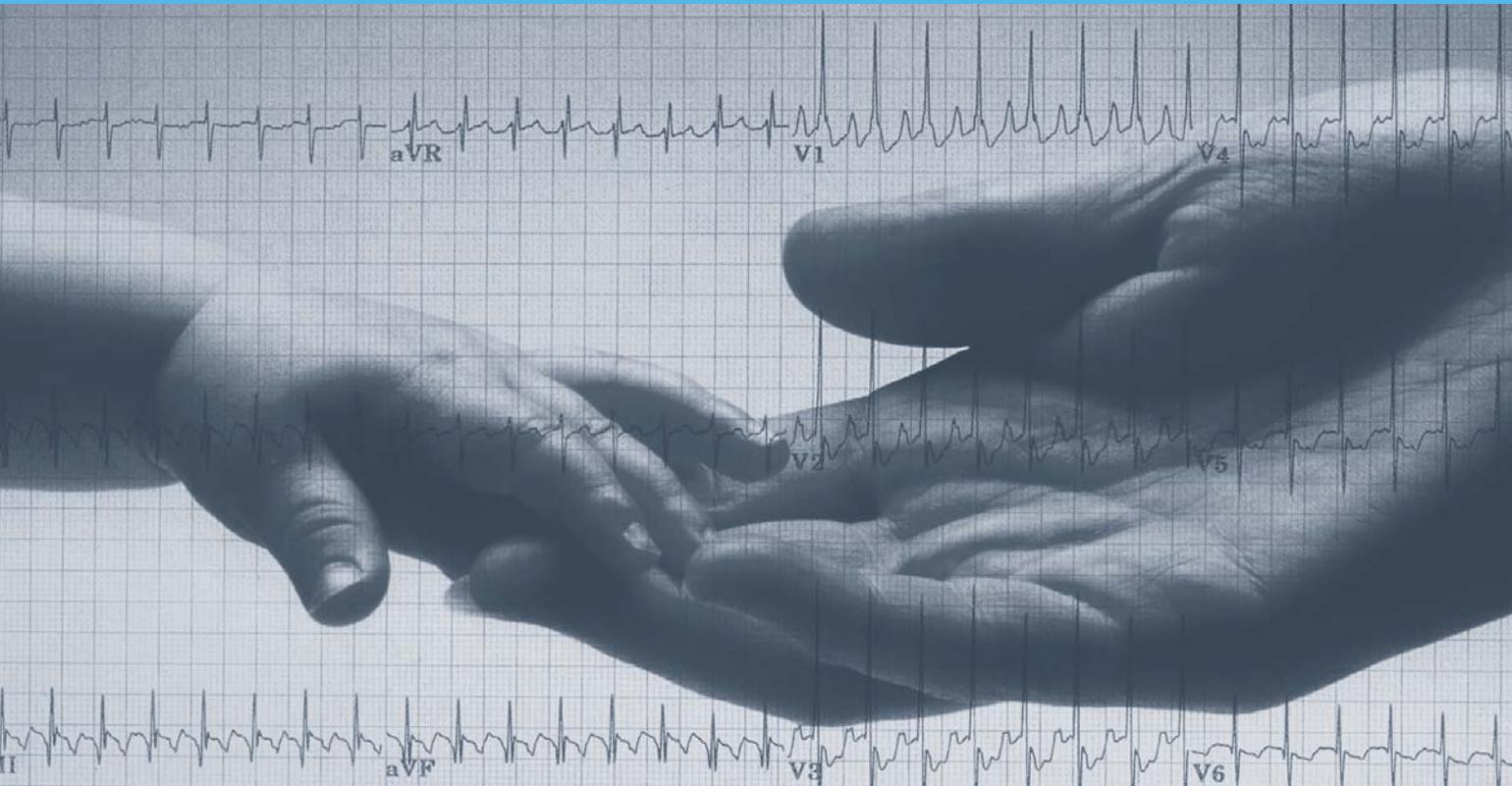
Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Вопросы современной педиатрии

2015 / том 14 / № 5



On-Line версия журнала
www.pediatr-russia.ru www.spr-journal.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- С.Г. Грибакин, О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, И.Н. Захарова, В.А. Скворцова
534 ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ЛАКТАЦИИ ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
Л.А. Осипова, Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова,
Н.Д. Вашакмадзе
- 539 НЕЙРОПАТИЧЕСКИЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ: ПАТОГЕНЕЗ И БУДУЩЕЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ**

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- Н.Ю. Крутикова, А.Г. Виноградова
548 БОЛЕЗНЬ ЛЕГГА–КАЛЬВЕ–ПЕРТЕСА
- Ф. Савино, И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, С. Чератто, Н.Г. Сугян, Ю.А. Дмитриева
553 НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У МЛАДЕНЦЕВ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева
557 ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- Т.А. Кузнецова, Н.Ю. Широкова, С.Н. Бугров, М.В. Ерзутова, Д.В. Давыденко
564 МАРКЕРЫ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Ю.Л. Солдатский, О.А. Денисова
569 ВОЗМОЖНОСТИ ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова
573 СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПРИЧИНЫ, ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- А.В. Краснопольская, О.Н. Солдатова, Е.С. Самошкина, Н.В. Щёкина, Л.А. Балыкова
579 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ СИСТЕМНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
- Т.М. Прыгунова, Т.М. Радаева, Е.Ю. Степанова, Е.Е. Береснева, И.А. Азовцева
586 СИНДРОМ «ВЯЛОГО РЕБЕНКА»: ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
- Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина
591 ВАРИАбельность КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У ДЕТЕЙ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Р.М. Файзуллина, Е.Д. Гусева
597 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ДЕЗЛОРАТАДИНОМ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

- В.А. Булгакова
600 ОСТРЫЕ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ПАЦИЕНТА

С.Г. Грибакин¹, О.Л. Лукоянова², Т.Э. Боровик^{2, 3}, И.Н. Захарова¹, В.А. Скворцова²¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Возможности сохранения лактации после преждевременных родов

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 15.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

В статье приведены современные данные о значении материнского молока в выхаживании недоношенных детей. Показано, что у женщин, родивших преждевременно, объем грудного молока, особенно при невозможности прикладывания ребенка к груди, быстро снижается. Отмечена обратная корреляция между сроком гестации и продолжительностью лактации. По мнению и врачей, и большинства матерей сцеживание грудного молока и его использование в питании недоношенного ребенка является важным психологическим и физиологическим фактором, связывающим мать и ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии. Индивидуальные банки грудного молока — новый безопасный эффективный метод длительного сохранения материнского молока.

Ключевые слова: недоношенные дети, грудное молоко, грудное вскармливание, сцеживание грудного молока, молокоотсосы, индивидуальный банк грудного молока.

(Для цитирования: Грибакин С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Скворцова В.А. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (5): 534–538. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1435)

ВВЕДЕНИЕ

Большинство неонатологов сходятся во мнении, что наилучшим продуктом для вскармливания недоношенных детей является грудное молоко матери. Однако задача по сохранению и поддержанию лактации после преждевременных родов связана с рядом трудностей (например, временное разобщение матери и ребенка, невозможность прикладывания к груди). Решение этой задачи достигается путем создания комфортных условий для матери (удобное положение тела при сцеживании, физиологичные молокоотсосы), уменьшения влияния факторов стресса и вместе с тем обеспечения возможности длительного хранения сцеженного грудного молока.

Продолжительное хранение материнского молока возможно в индивидуальном банке, особый температурный режим в котором позволяет максимально сохранить его нутритивные и иммунобиологические свойства [1–3]. Это позволяет пролонгированно использовать грудное

молоко в тех ситуациях, когда ребенок особенно нуждается в данном продукте [4, 5]. Например, реальная потребность недоношенного ребенка на одно кормление в первые дни и недели жизни невелика, тогда как объем секреции грудного молока у матери ребенка может существенно превышать его потребности. По мере роста ребенка и увеличения объема кормления грудное молоко, накопленное в индивидуальном банке, позволяет более длительное время использовать кормление материнским грудным молоком. Банки донорского грудного молока успешно функционируют во всем мире, позволяя продлить грудное вскармливание детям при отсутствии или нехватке материнского молока [6, 7].

Успешная лактация у матери во многом зависит от ее психологического равновесия и комфортного самочувствия [8, 9]. При выхаживании недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела возникает ситуация, когда у ребенка снижен или отсутствует

S.G. Gribakin¹, O.L. Lukoyanova², T.E. Borovik^{2, 3}, I.N. Zakharova¹, V.A. Skvortsova²¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Ability to Keep Milk-Ejecting Activity after Premature Birth

The article examines the modern data on the importance of breast milk in nursing premature babies. It is shown that the amount of breast milk in women, who gave birth prematurely, decreases rapidly, especially when it is impossible to get a baby latched on to the breast. There is a negative correlation between gestational age and duration of lactation. According to the opinion of both doctors and the majority of mothers, pumping out breast milk and using it in feeding a premature baby is an important psychological and physiological factor linking a mother and a child at the intensive care unit. Individual breast milk banks are a new safe and effective method for long-term keeping of breast milk.

Key words: premature babies, breast milk, breastfeeding, pumping out of breast milk, breast pump, individual breast milk bank.

(For citation: Gribakin S.G., Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Zakharova I.N., Skvortsova V.A. Ability to Keep Milk-Ejecting Activity after Premature Birth. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 534–538. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1435)

сосательный рефлекс. В тех случаях, когда лактация сохранена, необходимо обеспечить для матери оптимальные условия по сцеживанию, безопасной тепловой обработке и хранению грудного молока с помощью современных технологий и адекватных условий хранения [10, 11].

Психологические аспекты грудного вскармливания все чаще оказываются в фокусе интересов исследователей — неонатологов, нутрициологов, детских психологов [12, 13]. Е. М. Фатеева и Ж. В. Цареградская отмечают, что естественное вскармливание следует рассматривать «как трансформацию внутриутробного развития системы «мать—плацента—плод» в ее постнатальный аналог «мать—молочная железа—нативное материнское молоко—ребенок» [14]. Наряду с этим авторы справедливо отмечают, что «женское молоко — это живое вещество большой биологической сложности, выполняющее как активную защитную, так и иммуномодулирующую функции». Это еще раз подчеркивает необходимость бережного и деликатного отношения к такому особому продукту, как сцеженное грудное молоко, которое в ряде клинических ситуаций становится единственным и основным продуктом в питании недоношенных детей. К тому же нельзя забывать, что существуют специальные обогатители грудного молока, предназначенные для вскармливания недоношенных детей, что соответствует современным концепциям нутритивной поддержки маловесных и недоношенных детей [15, 16].

У значительной части преждевременно родивших женщин объем секреции грудного молока, особенно при невозможности осуществлять прикладывание ребенка к груди, довольно быстро снижается. Отмечена обратная корреляция между сроками гестации и продолжительностью лактации [17]. В связи с этим важно понимать, какие переживания присущи кормящим матерям, дети которых родились недоношенными, и какие психологические факторы, с одной стороны, способствуют сохранению лактации, а какие, наоборот, оказывают негативное действие и рано или поздно могут привести к гипогалактии.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

По мнению большинства матерей, оказавшихся в указанной ситуации, сцеживание грудного молока и его использование в питании недоношенного ребенка являются психологическим и физиологическим фактором, связывающим мать и ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не имеющего возможности быть приложенным к груди. Исследования, проведенные L. Sweet, позволили установить ряд особенностей становления лактации у матерей после преждевременных родов [18]. Так, в семьях, где родился недоношенный ребенок, ситуация кардинально отличается от семей, имеющих здорового новорожденного, родившегося в срок. Это обусловлено тем, что недоношенный ребенок слишком слаб, чтобы быть приложенным к груди, и сцеживание грудного молока становится необходимым на довольно продолжительный период времени.

Чем меньше гестационный возраст недоношенного младенца, тем более продолжительным становится его пребывание в ОРИТ и разобщение с семьей. Это становится стрессовой ситуацией для родителей. Углубленные психологические исследования показывают, что в таких ситуациях матери подвержены сильному эмоциональному стрессу с появлением чувства неуверенности в себе, беспокойства и желания проявить себя «настоящей матерью» в отношении своего слабого и маленького ребенка, находящегося в стационаре [19, 20].

Вынужденное физическое разобщение матери и ребенка становится труднопреодолимым барьером на пути к

успешному грудному вскармливанию. В реальной жизни практически у всех кормящих грудью матерей возникают те или иные проблемы (лактационные кризы, неуверенность в успешной лактации). Однако когда речь заходит о недоношенных детях, число этих проблем многократно возрастает.

Установка на успешное грудное вскармливание доминирует в современном обществе [21, 22]. Ряд психологов отмечает, что это становится для большинства матерей не только физиологически оправданным актом, но и важным элементом положительной самооценки («Я делаю то, что нужно ребенку», «Я хорошая мама») [18]. Однако в большинстве случаев это относится к здоровым парам «мать—ребенок».

Гораздо меньше известно о том, какова самооценка матерей, дети которых родились недоношенными и находятся в ОРИТ. А ведь от того, каков их настрой на успешное материнство, в большей или меньшей степени зависит психологическая атмосфера в каждой конкретной семье.

Существуют психологические подходы, используемые в ряде исследований, которые позволяют оценить образ жизни, приобретаемый опыт и глубже понять характер переживаний, свойственных в данном случае родителям недоношенного ребенка, оказавшимся в подобной ситуации. Это дает возможность расширить наши представления, связанные с двумя основными состояниями — здоровьем и болезнью. Отсюда следует, в какой мере и насколько успешно полученный родителями индивидуальный опыт направлен на реальную помощь своему недоношенному младенцу [23].

В ходе специальных исследований выяснили, что в большинстве случаев сцеживание грудного молока для недоношенного ребенка уменьшало проявления стресса у матерей и расценивалось ими как важный и своевременный вклад в поддержание жизненных сил, процессы роста и более быстрого выздоровления своего ребенка [24]. В большинстве случаев матери понимали, что чем раньше они начнут сцеживание грудного молока, тем более быстро установится стабильный процесс лактации [25].

Существует еще один аспект, на который следует обратить внимание. Нередко мамы, у которых родился недоношенный ребенок, замечают, что медицинский персонал отделения не обращает на них особого внимания и не напоминает про важность сцеживания грудного молока [26]. Внимание уделяется матерям, которые находятся в отделении вместе с ребенком, тогда как мамы недоношенного ребенка порой ощущают чувство изоляции или одиночества. Таким образом упускается время, ведь основные условия для успешного грудного вскармливания формируются именно в первые часы и дни после рождения ребенка.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Прогностические критерии развития гипогалактии у матерей, родивших недоношенных детей, были изучены совместно группой японских и американских ученых [27]. Авторы попытались определить факторы риска, которые приводят к низкому объему лактации на 4-е сут после родов. Одновременно изучали особенности раннего развития детей и состояние лактации у матерей в тех случаях, когда при выписке домой эти дети переводились на искусственное вскармливание. Было обследовано 85 пар «мать—ребенок». На 4-е сут после родов средний объем секреции молока составлял 153 (34–255) мл. К моменту выписки 42% детей находились на искусственном вскармливании и получали смесь для недоношенных детей. Выяснилось, что матери, родившие детей путем кесарева сечения, на 4-е сут после родов имели 4,3-кратное (1,5–12,4) снижение объема секреции грудного молока. Этому способствовали такие факторы риска развития гипогалактии, как

гипертония во время беременности и позднее начало сцеживания грудного молока. В результате дети, рожденные путем кесарева сечения, к моменту выписки из отделения в 7,1 раза чаще находились на искусственном вскармливании. Авторы подчеркивают, что низкий объем секреции грудного молока на 4-е сут после родов служит хорошим предиктором состояния лактации на последующий период вплоть до выписки из стационара [27].

РЕЖИМ СЦЕЖИВАНИЯ

Как частота сцеживания влияет на объем секреции грудного молока? Этот вопрос был исследован P. Hill и соавт. [28]. При изучении различных вариантов сцеживания грудного молока были обследованы 39 матерей, дети которых родились недоношенными. В первой группе 20 матерей рано начали сцеживание, из них 12 сцеживали с высокой и 8 — с низкой частотой. Вторую группу составили 19 матерей, которые были отнесены в группу позднего начала сцеживания, из них 7 — к подгруппе с высокой, 12 — с низкой частотой сцеживания. Ранним сцеживанием считали начало выполнения процедуры в первые 48 ч после родов. Высокой частоте соответствовало среднее число сцеживаний более 6 раз/сут. Результаты исследования показали, что объем сцеженного молока зависел от частоты сцеживания: при их высокой частоте количество сцеженного грудного молока было значительно выше, чем при низкой. В то же время различий в группах при раннем и позднем сцеживании не обнаружено. В группе матерей с низкой частотой сцеживания молока более успешным оказался режим с ранним началом механического сцеживания вскоре после рождения ребенка по сравнению с ручным сцеживанием.

В исследовании также оценивали влияние типа сцеживания грудного молока на объем секреции молока у матерей, родивших недоношенных детей [28]. Обследовали 39 лактирующих матерей, которые сцеживали молоко, но их дети были незрелыми и не прикладывались к груди. Использовали 2 типа сцеживания: только из одной груди или одновременно из двух грудей (с помощью электроотсосов). Недостаточным (неадекватным) считался объем сцеженного молока менее 3500 мл/нед, адекватным — 3500 мл/нед и более. Учитывали также использование метода кенгуру (контакт skin-to-skin), частоту сцеживаний, доход семьи, предыдущий опыт кормления грудью. Оказалось, что если к концу 2-й нед после родов объем молока был адекватным, то он оставался таковым на 4-й и 5-й нед. Напротив, ни одной из матерей с суммарным объемом лактации менее 1700 мл/нед к концу 2-й нед не удалось достичь адекватного объема лактации на 4-й и 5-й нед. Из «промежуточной» группы с объемом секреции молока 1700–3500 мл/нед только 2,5% женщин вышли на адекватный уровень лактации на 4-й и 5-й нед после родов. При сцеживании из двух грудей объем лактации был значительно выше по сравнению с таковым только из одной груди.

P. Bishara и соавт. изучали объем переднего, заднего молока и его суммарный объем у матерей, родивших недоношенных детей при сроке гестации менее 28 нед [29]. Переднее молоко продуцируется в первые 3 мин сцеживания молокоотсосом, заднее — в конце кормления или в конце сцеживания. Были обследованы 24 матери, которые использовали механические молокоотсосы в среднем 7 (5–9) раз/сут, средняя продолжительность одного сцеживания составляла 15 (9,4–23,9) мин. Объем переднего молока суммарно был равен 183 (80–810), заднего — 318 (98–1007) мл/сут, суммарный объем — 545 (224–1817) мл/сут. Авторами показано, что объем сцеженного молока не имел связи с такими параметрами, как возраст матери, этническая принадлежность,

уровень образования, индекс массы тела. Также не влияли на объем сцеженного молока частота сцеживаний, интервалы между ними, вес ребенка при рождении или многоплодная беременность. В то же время при разной степени недоношенности (менее 26 и 26–27 нед гестации) соотношение переднего и заднего молока существенно различалось (45:55 и 35:65, соответственно).

Шведские исследователи K. Nyqvist и E. Kylsberg попытались трансформировать инициативу ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» (Baby Friendly Hospital), основанную на «10 шагах успешного грудного вскармливания», применительно к матерям, родившим недоношенных детей [30]. Для этого у 13 матерей брали интервью после выписки их недоношенных детей из стационара. Опросник состоял из 13 пунктов, часть из которых совпадала с постулатами инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку». Дополнительные вопросы отражали причины, побудившие матерей к кормлению ребенка грудным молоком, степень подготовленности персонала к поддержке грудного вскармливания, дороговизна осведомленности матери о значении грудного молока для недоношенного ребенка, роль контакта skin-to-skin (метод кенгуру), 24-часовое совместное пребывание матери в стационаре, роль кормления по требованию и отношение к искусственному вскармливанию недоношенных детей. Авторы также положительно оценили роль присутствия отцов в отделении неонатологии и отметили позитивное значение подготовки родителей к уходу за незрелым, недоношенным ребенком.

Среди факторов, способствующих успешному переводу недоношенного ребенка на грудное вскармливание, большинство авторов указывает на материнскую установку на него [31]. Одним из примеров является описание клинического случая, где, несмотря на врожденную аномалию (атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ с последующей хирургической коррекцией этого порока развития), благодаря высокой степени мотивации матери этого ребенка удалось сохранить лактацию и обеспечить младенца необходимым количеством грудного молока в период госпитализации.

M. Vonet и соавт. провели необычное сравнение подходов к поддержке и сохранению лактации у матерей после преждевременных родов в ОРИТ в 3 европейских регионах [32]. Были выбраны неонатальные центры во Франции (Иль-де-Франс) и Италии (Трент и Лацио). Оказалось, что взгляды и подходы к решению этой проблемы во французском и итальянских медицинских центрах неодинаковы. Неонатологи, работающие в Тренте, обращают особое внимание на нутритивную и иммунологическую роль грудного молока, а в Лацио акцентируют особое внимание на «нормализующий эффект в психологическом контакте «мать–ребенок». Французские неонатологи негативно относятся к искусственному вскармливанию недоношенных детей, тогда как в Италии это широко распространено. Итальянские доктора осведомлены о важной роли раннего начала сцеживания матерью грудного молока, но допускают возможность выписки недоношенного ребенка домой, пока лактация у матери не установилась. Наоборот, французские педиатры стремятся достичь адекватного объема лактации у матерей до выписки ребенка, даже несмотря на более длительный срок госпитализации. Авторы исследования подчеркивают, что одной из важных задач во время пребывания недоношенных детей в стационаре является установка на кормление младенца грудным молоком и консультация матерей по вопросам грудного вскармливания.

В Каролинском институте (Стокгольм, Швеция) проведено изучение различных факторов, которые оказывают

влияние на успешность вскармливания недоношенных детей грудным молоком собственной матери [33]. Авторы подчеркивают, что благодаря грудному молоку снижается заболеваемость недоношенных детей рядом опасных заболеваний неонатального периода (сепсис, некротизирующий энтероколит и др.). Однако процент детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получающих грудное молоко, как и продолжительность кормления грудью этих детей, остаются существенно более низкими по сравнению со здоровыми детьми. При обследовании 138 недоношенных детей, родившихся на сроке гестации менее 32 нед, авторы изучили степень сохранения лактации у их матерей до достижения детьми 36-недельного постконцептуального возраста. Оказалось, что к этому времени большинство детей (80%) получали грудное молоко, в том числе 55% — в полном объеме и 25% — в сочетании с молочными смесями. Установлено, что если на 7-е сут после рождения объем лактации у матерей был достаточным, то и к 36-й нед постконцептуального возраста лактация продолжалась успешно у большинства матерей. У женщин, родившихся в скандинавских странах (Nordic Mothers) становление лактации проходило более успешно, чем у non-Nordic mothers. В период с 36-й по 40-ю нед постконцептуального возраста объем лактации в целом снижался вне зависимости от основных прогностических факторов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МОЛОКООТСОСОВ

Немаловажное значение для поддержки и стимуляции лактации имеет наличие современных молокоотсосов для сцеживания грудного молока, как стационарных, так и индивидуальных. Ранее было установлено, что индивидуальные молокоотсосы, имитирующие перистальтическое сосание груди ребенком, обладают схожей эффективностью со стационарной моделью, что при равных условиях (последовательное сцеживание) обеспечивает более высокую скорость выделения и больший суммарный объем молока [28]. Исследования, проведенные в 2012 г. в Научном центре здоровья детей (Москва), показали, что современные молокоотсосы не только позволяют матери принять комфортную позицию во время сцеживания без вынужденного наклона вперед и массируют область вокруг соска, воспроизводя процесс сосания ребенком, но и облегчают процесс

выделения молока. Продемонстрировано, что применение таких молокоотсосов позволяет сцедить на 27% больше грудного молока по сравнению с использованием классической модели сцеживания [34].

БЕЗОПАСНОСТЬ СЦЕЖЕННОГО ГРУДНОГО МОЛОКА

Безопасность и возможность хранения сцеженного грудного молока была показана в исследовании, проведенном в Научном центре здоровья детей, по оценке влияния низких температур и длительности хранения грудного молока в полипропиленовых контейнерах Philips AVENT (Великобритания) на его химический состав. Результаты позволили обосновать сроки хранения и безопасность применения у грудных детей замороженного женского молока, хранившегося в контейнерах [35]. Исследование показало, что в процессе низкотемпературного хранения не было выявлено статистически значимых различий между содержанием секреторного IgA, лизоцима и трансформирующего фактора роста β_1 в нативном и замороженном грудном молоке при его размораживании через 1 и 3 мес хранения (табл. 1). В процессе хранения не было установлено влияния низких температур и длительности хранения на содержание в грудном молоке таких минеральных веществ, как калий, кальций, магний и фосфор (табл. 2). Это свидетельствует о безопасности и высокой степени сохранности иммунобиологических факторов и минеральных веществ при хранении порций грудного молока в контейнерах при низкой температуре.

Доказанная нутритивная и биологическая ценность замороженного грудного молока при условии его правильного сбора и хранения позволяет широко рекомендовать создание индивидуальных банков грудного молока как в домашних условиях, так и в стационаре с целью пролонгирования грудного вскармливания.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЛАКТАЦИИ

Еще одной возможностью влияния на объем лактации у матерей после преждевременных родов является использование лекарственных препаратов, способных увеличивать объем лактации, так называемых галактогогов. Наибольшее распространение получил метоклопрамид [36]. В научном обзоре об эффективности и безопасности этого препарата высказывается опасение, связанное

Таблица 1. Динамика содержания иммунобиологических факторов в грудном молоке при его хранении в контейнерах при t -18°C [35]

Показатели	Время исследования			p
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	
Секреторный IgA, г/л	4,17 (3,46; 6,67)	4,82 (3,18; 7,42)	3,79 (2,62; 5,67)	0,720
Лизоцим, мкг/мл	15,47 (9,69; 38,19)	21,66 (14,11; 32,44)	20,12 (11,33; 26,80)	0,770
Трансформирующий фактор роста β_1 , пг/мл	31,00 (30,00; 32,80)	30,00 (30,00; 32,80)	41,60 (32,80; 45,90)	0,980

Примечание (здесь и в табл. 2). Представлены медианные значения (25-й; 75-й процентиля).

Таблица 2. Динамика содержания минеральных веществ в грудном молоке при его хранении в контейнерах при t -18°C (мг/100 мл)

Показатели	Время исследования			p
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	
Калий	55,50 (50,30; 60,10)	50,30 (46,00; 56,70)	52,60 (50,30; 58,80)	0,190
Кальций	24,80 (20,00; 27,90)	19,20 (14,80; 25,20)	18,40 (15,40; 27,10)	0,240
Фосфор	3,96 (3,20; 5,91)	4,40 (3,90; 6,54)	4,47 (3,84; 6,60)	0,500
Магний	3,00 (2,90; 3,20)	3,17 (2,90; 3,35)	3,19 (3,00; 3,34)	0,540

с тем, что при его приеме удлиняется интервал Q–T на ЭКГ, что может стать причиной кардиологических проблем [37]. Впрочем, другие авторы не разделяют этой точки зрения и считают, что удлинения интервала Q–T на фоне применения препарата не происходит [38]. Что же касается влияния метоклопрамида на объем лактации и состав грудного молока, то результаты плацебоконтролируемого исследования с включением 46 пар «мать–ребенок» (гестационный возраст детей менее 31 нед) показали, что за двухнедельный период объем лактации возрастал в 2,7 раза (в группе плацебо — только на 18,5%), тогда как содержание белка в грудном молоке менялось незначительно (снижалось на 9,6%, тогда как в группе плацебо

возрастало на 3,6%). Каких-либо нежелательных явлений ни у матерей, ни у их детей отмечено не было [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросам сохранения грудного вскармливания у недоношенных детей уделяется огромное внимание в силу непревзойденных преимуществ такого способа кормления перед всеми остальными. Поддержка лактации у преждевременно родивших женщин должна носить комплексный подход, включающий в т.ч. применение таких технологий, как регулярное сцеживание с помощью современных молокоотсосов и создание индивидуальных банков грудного молока.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Philips.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 101–106.
2. Tully M.R., Lockhart-Brown L., Updegrave K. Stories of success: the use of donor milk is increasing in North America. *J. Hum. Lact.* 2004; 20: 75–77.
3. Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Михайлова З.М. Банк грудного молока для недоношенных детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1990; 35 (1): 31–33.
4. Schanler R.J., Hurst N.M., Lau G. The use of human milk for premature infants. *Pediatr. Clin. North Am.* 2001; 48: 207–219.
5. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Policy statement. *Pediatrics*. 2005; 115: 496–506.
6. Modi N. Donor breast milk banking. *BMJ*. 2006; 333: 1133–1134.
7. Grosvlien A.H., Gronn M. Donor milk banking and breastfeeding in Norway. *J. Hum. Lact.* 2009; 25: 206–210.
8. Maternal Anxiety and Breastfeeding: Findings from the MAVAN (Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment) Study. *J. Hum. Lact.* 2014; 30: 102–109.
9. Seideman R.Y., Watson M.A., Corff K.E., Odle P., Haase J., Bowerman J.L. Parent stress and coping in the Nicu and Picu. *J. Pediatr. Nurs.* 1997; 12: 169–177.
10. Wight N.E. Donor human milk for preterm infants. *J. Perinatology*. 2001; 21: 249–254.
11. Omarsdottir S., Casper C., Akerman A., Polberger S., Vanpee M. Breastmilk handling routines for preterm infants in Sweden: a national cross-sectional study. *Breastfeeding Medicine*. 2008; 3: 165–170.
12. Furman L. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 57–62.
13. Fenwick J., Barclay L., Schmied V. Interactions in neonatal nurseries: women's perceptions of nurses and nursing. *J. Neonat. Nurs.* 2000; 6: 197–203.
14. Фатеева Е.М., Цареградская Ж.В. Грудное вскармливание и психологическое единство «Мать-Дитя». М.: Агар. 2000. 183 с.
15. Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Гераськина В.П., Потапова О.В. Новые возможности использования обогапителя грудного молока в практике выхаживания маловесных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008; 3: 38–46.
16. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Методические рекомендации. М.: Союз педиатров России. 2012. 46 с.
17. Sisk P., Quandt S., Parson N., Tucker J. Breast milk expression and maintenance in mothers of very low birth weight infants: supports and barriers. *J. Hum. Lact.* 2010; 26 (4): 368–375.
18. Sweet L. Expressed breast milk as 'connection' and its influence on the construction of 'motherhood' for mothers of preterm infants: a qualitative study. *Int. Breastfeeding J.* 2008; 3: 30.
19. Furman L. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 57–62.
20. Miles M.S., Funk S.G., Kasper M.A. The neonatal intensive care unit environment: sources of stress for parents. *AACN. Clin. Issues Crit. Care Nurs.* 1991; 2: 346–354.
21. Murphy E. 'Breast is best': infant feeding decisions and maternal deviance. *Sociol. Health Illn.* 1999; 21: 187–208.
22. Arnold L.D. Global health policies that support the use of banked donor human milk: a human rights issue. *Int. Breastfeeding J.* 2006; 1: 26. Doi: 10.1186/1746-4358-1-26
23. Boyd C.A., Quigley M.A., Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonat.* Ed. 2007; 92: 169–175.
24. Brownell E.A., Lussier M.M., Herson V.C., Hagadorn J.I., Marinelli K.A. Donor Human Milk Bank Data Collection in North America: An Assessment of Current Status and Future Needs. *J. Hum. Lact.* 2014; 30: 47–53.
25. Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Потапова О.В., Грибакин С.Г. Особенности становления лактации у матерей после преждевременных родов. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6 (3): 64–69.
26. Breast Milk Expression and Maintenance in Mothers of Very Low Birth Weight Infants: Supports and Barriers. *J. Hum. Lact.* 2010; 26: 368–375.
27. Murase M., Nommsen-Rivers L., Morrow A., Hatsuno M., Mizuno K., Taki M. Predictors of low milk volume among mothers who delivered preterm. *J. Hum. Lact.* 2014; 30 (4): 425–435.
28. Hill P.D., Aldag J.C., Chatterton R.T. Effects of pumping style on milk production in mothers of non-nursing preterm infants. *J. Hum. Lact.* 1999; 15 (3): 209–216.
29. Bishara S. Volume of Foremilk, Hindmilk, and Total Milk Produced by Mothers of Very Preterm Infants Born at Less Than 28 Weeks of Gestation. *J. Hum. Lact.* 2009; 25: 272–279.
30. Nyqvist K.H., Kylberg E. Application of the Baby Friendly Hospital Initiative to neonatal care: suggestions by Swedish mothers of very preterm infants. *J. Hum. Lact.* 2008; 24 (3): 252–262.
31. Munday R. A case report of the impact of maternal decision to breastfeed her premature surgical infant. *Infant, Child & Adolescent Nutr.* 2015; 7 (4): 195–197.
32. Bonet M., Forcella E., Draper E., Agostino R., Cuttini M., Zeittlin J. Approaches to supporting lactation and breastfeeding for very preterm infants in NICU: a qualitative study in three European regions. *Breast Milk J.* 2015; 5: 006973. Doi: 10.1136.
33. Wilson E., Christensson K., Brandt L., Altman M., Bonamy A. Early Provision of Mother's Own Milk and Other Predictors of Successful Breast Milk Feeding after Very Preterm Birth: A Regional Observational Study. *J. Hum. Lact.* 2015; 31: 393–400.
34. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Яцык Г.В. Применение современных технологических приемов для сохранения успешного грудного вскармливания. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (5): 113–117.
35. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Маянский Н.А., Катосова Л.К., Калакуцкая А.Н., Зубкова И.В., Мельничук О.С. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (1): 28–33.
36. Campbell-Yeo M., Allen A., Joseph K., Ledwidge Y., Caddell K., Allen V., Dooley K. Effect of Domperidone on the Composition of Preterm Human Breast Milk. *Pediatrics*. 2010; 1 (125): 107–114.
37. Paul C., Zenut M., Dorut A., Coudore M-A., Vein J., Cardot J-M., Balayssac D. Use of domperidone as a galactagogue drug: A systematic review of the benefit-risk ratio. *J. Hum. Lact.* 2015; 31: 57–63.
38. Anderson P.O., Valdes V. A critical review of pharmaceutical galactagogues. *Breastfeeding Medicine*. 2007; 2: 229–242.

Л.А. Осипова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Т.В. Подклетнова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов

Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, заочный аспирант НЦЗД, врач-невролог консультативного отделения КДЦ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: osipova_la@nczd.ru

Статья поступила: 22.07.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Мукополисахаридозы — группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления и связанных с дефицитом ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны (мукополисахариды). Для тяжелых форм мукополисахаридозов I, II и VII типа и мукополисахаридоза III типа характерно первичное поражение центральной нервной системы и нейродегенеративный характер течения заболевания, проявляющийся регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения и уменьшением продолжительности жизни. Нейропатогенез мукополисахаридозов изучен недостаточно. Вопрос о возможности обратного развития повреждений на клеточном уровне остается открытым. Эффективных методов лечения мукополисахаридозов с первичным поражением центральной нервной системы до настоящего времени не разработано. Препараты для ферментозаместительной терапии, вводимые внутривенно, не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывают влияния на течение нейродегенеративного процесса. Многообещающие результаты демонстрируют доклинические исследования высокодозной, интратекальной и интравентрикулярной ферментозаместительной терапии; применения модифицированного фермента, способного преодолеть гематоэнцефалический барьер; генной, клеточной, субстратредуцирующей терапии; методов считывания через стоп-кодон.

Ключевые слова: нейронопатические мукополисахаридозы, гематоэнцефалический барьер, генная терапия, клеточная терапия, субстратредуцирующая терапия.

(Для цитирования: Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (5): 539–547. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436)

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления и связанных

с дефицитом ферментов, ответственных за расщепление гликозаминогликанов (ГАГ) — мукополисахаридов [1–3]. Описано 7 типов и 11 подтипов МПС и соответствующий им дефицит 11 ферментов, каждый из кото-

L.A. Osipova¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.K. Gevorkyan^{1, 2}, T.V. Podkletnova¹, N.D. Vashakmadze^{1, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments

Mucopolysaccharidoses are a group of hereditary metabolic diseases, relating to lysosomal storage disorders and caused by a deficiency of the enzymes, involved in degradation of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides). Severe forms of mucopolysaccharidoses of types I, II and VII and mucopolysaccharidosis of type III are characterised by primary central nervous system damage and neurodegenerative course of the disease with cognitive decline, behavioural abnormalities and decreased lifespan. Neuropathogenesis of mucopolysaccharidoses is not completely studied. The question of reversibility of cellular damage is still open. There is currently no effective treatment for mucopolysaccharidoses with primary central nervous system damage. Intravenous enzyme replacement therapy doesn't cross the blood-brain barrier and has no influence on neurodegeneration. Investigation of alternative treatment options, providing delivery of therapeutic agent to central nervous system, is currently being carried out. Preclinical studies of high-dose, intrathecal, intraventricular enzyme replacement therapy; administration of modified enzyme, capable of crossing the blood-brain barrier; gene, cell therapies, stop codon readthrough approach and substrate reduction therapy show promising results.

Key words: neuronopathic mucopolysaccharidosis, blood-brain barrier, gene therapy, cell therapy, substrate reduction therapy.

(For citation: Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Vashakmadze N.D. Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 539–547. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436)

рых катализирует одну из реакций пути распада ГАГ [4]. Результатом недостаточности данных ферментов является прогрессирующее накопление ГАГ в различных органах и тканях, в т.ч. в центральной нервной системе (ЦНС), оболочках головного и спинного мозга [1, 5, 6]. Для каждого типа МПС характерно разнообразие клинической симптоматики, выраженность которой некоторые исследователи связывают с остаточной активностью фермента, которая в свою очередь обусловлена типом генетической мутации. Для тяжелых форм МПС I, II, VII типа и МПС III характерно нейродегенеративное течение заболевания, характеризующееся регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения и сокращением продолжительности жизни. При всех нейронопатических типах МПС нарушен метаболизм гепарансульфата [3, 4, 7].

МЕТАБОЛИЗМ ЛИЗОСОМНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

С точки зрения терапевтической тактики наибольшие трудности представляют лизосомные болезни накопления, сопровождающиеся поражением ЦНС. Понимание характера метаболизма лизосомных ферментов в ЦНС и особенностей его нарушения при болезнях накопления необходимо для разработки методов лечения.

Микроглия представляет собой популяцию макрофагов головного мозга и обладает многими свойствами данных клеток, включая наличие гидролаз. Популяция клеток микроглии происходит из циркулирующих в кровяном русле моноцитов, которые мигрируют в ткань головного мозга в раннем постнатальном периоде и последовательно дифференцируются в амебоидные и ветвистые микроглиальные клетки. Постнатально микроглиальные клетки продолжают непрерывно замещаться проникающими через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) моноцитами костного мозга [8, 9].

Лизосомные ферменты, содержащиеся в сайтах гликозилирования маннозо-6-фосфатные остатки, секретируются микроглиальными клетками и в дальнейшем подвергаются опосредованному маннозо-6-фосфатными рецепторами обратному захвату окружающими нейронами [8, 10]. Существование механизма обратного захвата лизосомных ферментов нейронами, так называемой кросс-коррекции, было неоднократно продемонстрировано на экспериментальных моделях животных с нейродегенеративными заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления [4, 8, 10].

Помимо механизма секреции и обратного захвата существуют и другие виды транспорта лизосомных ферментов в ЦНС. В частности, важным способом доставки лизосомных ферментов на более отдаленные участки считается аксональный транспорт, изучение которого имеет большое значение для разработки новых методов терапии [8].

НЕЙРОПАТОГЕНЕЗ

Дефицит лизосомных ферментов приводит к накоплению нерасщепленных или частично расщепленных ГАГ, следствием чего является нарушение структуры и функции клеток, тканей и органов [2, 8, 9]. Для лизосомных болезней накопления характерно медленное отложение

продуктов нарушенного метаболизма, при котором развитие клинической симптоматики связано с достижением некоторого порога накопления субстрата [10].

Несмотря на произошедший в последние годы значительный прогресс в понимании генетических, молекулярных и биохимических основ лизосомных болезней накопления, механизмы нейродегенеративного процесса и его влияние на течение болезни в целом до конца не изучены [9].

Накопление субстрата в нейронах, считающееся первичным фактором каскада дальнейших патогенетических реакций, чаще всего происходит в перинуклеарных областях [4, 8, 9]. В головном мозге экспериментальных мышей с МПС I, IIIA и B описано прогрессирующее увеличение размера лизосом. В коре головного мозга экспериментальных животных также было продемонстрировано наличие дистрофированных аксонов с истонченной миелиновой оболочкой, так называемых аксональных сфероидов, содержащих митохондрии и множественные везикулы, сходные по структуре с аутофагосомами [3, 9, 10].

По мнению A. Biffi и L. Naldini, активацию микроглии в ЦНС при многих болезнях накопления можно рассматривать как первичную реакцию на накопление субстрата внутри клеток или как воспалительный ответ на первичное нейрональное повреждение [10]. Другие исследователи также указывают на роль активации микроглии в патогенезе нейронопатических МПС. На экспериментальной мышинной модели МПС VII продемонстрировано повышение интенсивности экспрессии генов, связанных с развитием воспалительного ответа в виде активации микроглии, астроглиоза и клеточной гибели [8, 11]. В условиях патологического процесса микроглиальные клетки, ответственные в физиологических условиях за поддержание целостности синаптических связей и гомеостаза межклеточного пространства, удаление продуктов распада клеток, регуляцию обмена глутамата и трофических факторов, активируются, пролиферируют и начинают продуцировать реактивные кислородные радикалы, оксид азота и провоспалительные цитокины [9]. Гиперпродукция реактивных форм кислорода, в свою очередь, приводит к повреждению клеток головного мозга, оказывая негативное влияние на целостность синаптических связей, таким образом, внося вклад в развитие нейродегенеративного процесса [8, 11].

Накопление в клетках первичного субстрата приводит к нарушению функции лизосом и, соответственно, дополнительному отложению вторичных продуктов нарушенного метаболизма [2, 9, 10]. В головном мозге экспериментальных животных моделей МПС I, IIIA, B и VII в качестве первичного субстрата описано накопление сульфатированного гепарансульфата, в качестве вторичных продуктов — GM2-, GM3-, GD3-ганглиозидов и эфиров холестерина [3, 10, 12]. Предполагают, что эти липиды ответственны за образование полосатых телец (от англ. zebra bodies), напоминающих лизосомные включения при сфинголипидозах [1, 2, 10]. У пациентов с МПС I и III также описано накопление β -амилоидного пептида в головном мозге, у больных МПС IIIB — повышенная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) [10]. Накопление первичных и вторичных продуктов аномального метаболизма приводит к наруше-