Орофарингеальное введение молозива – данные опроса и теоретические перспективы

Павлова С.Е.,
Софронова Л.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования – выявить частоту практического использования, разнообразие методик раннего орофарингеального введения молозива (РОВМ), предлагаемых неонатологами и реаниматологами в медицинских учреждениях 18 городов РФ, степень информированности о важности РОВМ для новорожденных и матерей.

Материал и методы. Проведен опрос 200 врачей по разработанной карте наблюдения в 18 городах РФ. Карта составлена по разделам: город проживания, место работы, стаж работы в неонатологии, применение методики РОВМ с вариантом ответа «да, нет». При положительном ответе оценивались детали технологии: используемая емкость, время первого введения молозива, объем введенного молозива, конкретная методика.

Результаты. Частота использования РОВМ у недоношенных и больных новорожденных в родильном зале составила 86%. Выявлены разнообразные методики. Большинство докторов сцеживают молозиво в шприц, в мензурку, другие емкости и вводят непосредственно в полость рта новорожденного. Часть врачей помещают молозиво на ватном диске за щеку ребенка или смазывают губы малыша так, что молозиво при этом попадает в ротовую полость. Предпочтительной методикой является сцеживание в шприц. В среднем ребенок получает до 0,5 мл молозива.

Заключение. Полученные данные опроса указывают на высокую частоту использования раннего орофарингеального введения молозива недоношенным и больным новорожденным в городах РФ. Это отражает достаточное знание, понимание врачами – неонатологами и реаниматологами важности введения молозива новорожденным, начиная непосредственно после рождения в родильном зале при стабилизации их состояния. Отсутствие единой оптимальной методики требует стандартизации проведения РОВМ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлова С.Е., Софронова Л.Н. Орофарингеальное введение молозива – данные опроса и теоретические перспективы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 3. С. 32–38. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-32-38>

Статья поступила в редакцию 12.04.2020. Принята в печать 25.08.2020.

Ключевые слова:

опрос неонатологов и реаниматологов, молозиво, раннее орофарингеальное введение молозива, недоношенные и больные новорожденные

Orofaringeal introduction of colostrine – survey data and theoretical prospects

Pavlova S.E.,
Sofronova L.N.

St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the study – to identify the frequency of practical use, the variety of methods for early oropharyngeal administration of colostrum (EOAC) among neonatologists and resuscitators in cities of the Russian Federation, the awareness of the importance of EOAC for newborn children and mothers.

Material and methods. A survey of 200 doctors was conducted on the developed monitoring map in 18 cities of the Russian Federation. The map is compiled by sections: city of residence, place of work, work experience in neonatology, application of the EOAC method with the response option «yes, no». If the answer is positive, the details of the technology were evaluated, namely the capacity used, the time of the first colostrum administration, the volume of colostrum injected, and the specific method.

Results. The frequency of using EOAC in premature and sick newborns in maternity ward among the doctors surveyed was 86%. A variety of methods have been identified. Most doctors express colostrum in a syringe, in a beaker, other vessels and inject directly into the newborn's oral cavity. Some doctors place colostrum on a cotton pad behind the cheek of a child or lubricate the baby's lips so, that the colostrum enters the oral cavity. The preferred method is expressing into a syringe. On average, a child receives up to 0.5 ml of colostrum.

Conclusions. The survey data indicate a high frequency of use of early oropharyngeal administration of colostrum to premature and sick newborns in cities of the Russian Federation. This reflects sufficient knowledge, understanding by doctors – neonatologists and resuscitators of the importance of administering colostrum to newborns, starting immediately after birth in the maternity ward when their condition is stabilized. The lack of a single optimal method requires the standardization of EOAC.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Pavlova S.E., Sofronova L.N. Oropharyngeal introduction of colostrum – survey data and theoretical prospects. *Neonatology: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (3): 32–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-32-38> (in Russian)

Received 12.04.2020. **Accepted** 25.08.2020.

Keywords: neonatologists' and resuscitators' survey, colostrum, early oropharyngeal colostrum administration, premature and sick newborns

По современным данным, раннее орофарингеальное введение молозива (РОВМ) способствует большей частоте и длительности грудного вскармливания [1], особенно в группе детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [2]. Вскармливание недоношенных и больных новорожденных грудным молоком в последние годы рассматривается как наиважнейшая терапевтическая задача неонатальной нутрициологии [3, 4]. Однако по доступным в литературе данным, частота естественного вскармливания до 12 мес у детей с низкой массой при рождении и нарушенной адаптацией составляет около 20–23% [13]. Недавние многочисленные исследования доказывают протективное влияние грудного молока на ряд заболеваний недоношенных детей [5–8]. Кроме того, результаты научных работ последнего десятилетия позволили узнать о положительном влиянии метагенома молозива и грудного молока на формирование оральной микробиоты новорожденных и ее роли в становлении иммунных функций [9–12].

В конце беременности молочные железы женщины секретируют молозиво примерно 30 мл/сут [10]. При сравнении состава амниотической жидкости и молозива выявлен одинаковый профиль факторов роста (EGF, IGF1, TGF-β) и антиинфекционных компонентов [7]. Таким образом, потребление молозива в первые дни жизни – не только эволюционно закрепленное персонализированное питание, но и физиологический переходный этап от заглатывания амниотической жидкости к последующему питанию зрелым молоком. Амниотическая жидкость и молозиво – две иммунопротективных жидкости, которые вступают в тесный контакт с орофарингеальной областью плода и новорожденного. При доношенной беременности плод непрерывно получает защитные факторы до 40-й недели, и после рождения здоровый ребенок продолжит получать орофарингеально биофакторы при каждом кормлении. Такой естественной физиологической иммунопротекции лишен недоношенный и больной ребенок. РОВМ сразу после рождения может служить имитацией воздействия эффектов амниотической жидкости у недоношенных детей во внеутробной жизни.

Защитные компоненты и факторы роста молозива являются **высокомолекулярными соединениями**. Для парацеллюлярного транспорта их из крови матери в молозиво сразу после рождения открываются плотные соединения клеток эпителия молочных протоков грудных желез [14, 15].

Схожий механизм открытия плотных соединений клеток эпителия существует и в слизистой желудочно-кишечного тракта новорожденного, что дает возможность высокомолекулярным иммунным факторам молозива прямо проникать в кровотоки ребенка [15].

Эти приоткрытые соединения будут смыкаться постепенно после первых дней жизни ребенка и окончательно закроются к началу II фазы лактогенеза, также известной как milk coming in [14, 16]. Ряд исследований продемонстрировал возможность **отсроченного закрытия** этих соединений именно **после преждевременных родов** [14, 16–18].

В целом молозиво имеет более высокие концентрации защитных и иммуномодулирующих биоактивных компонентов по сравнению со зрелым молоком [18–21] и может быть идеальным «первым иммуностимулятором» начиная с родильного зала [8].

Созрела необходимость в поиске безопасных и эффективных методик введения молозива с рождения в качестве как потенциальной иммунной терапии, так и защиты слизистой желудочно-кишечного тракта новорожденных [22, 23]. Помещение небольшого количества молозива непосредственно на слизистую оболочку щек недоношенных детей в ранний неонатальный период снижает риск развития инфекции и некротизирующего энтероколита (НЭК), а также улучшает показатели выживаемости и отдаленные исходы. [24]. Механизм такого явления – стимулирующий эффект цитокинов при их взаимодействии с орофарингеальной лимфоидной тканевой системой. Помимо цитокинов, по данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, орофарингеально введенное молозиво также увеличивает у ребенка концентрацию секреторного IgA (IgAs) и лактоферрина [25].

Среди других положительных эффектов РОВМ недоношенным детям отмечено сокращение длительности госпи-

Рис. 1. Распределение врачей по месту работы в учреждениях родовспоможения и детских больницах

РД – родильный дом; ПЦ – перинатальный центр; ОДБ – областная детская больница; РДБ – районная детская больница; ЦРБ – центральная районная больница.

тализации, улучшение весовых прибавок [25, 26], сокращение времени достижения полного объема энтерального питания [27]. Имеются данные о положительных трендах и для кормящих матерей, технология орофарингеального введения молозива способствует поддержке грудного вскармливания в дальнейшем [1, 2, 28]. Опыт использования РОВМ показал безопасность и простоту в применении; это недорогая методика, которая хорошо переносится даже самыми маленькими и больными младенцами [11, 29]. В отечественной литературе нет данных о частоте и разнообразии используемых методик РОВМ в клинической практике. Этот факт и определил цель настоящего исследования.

Цель работы заключалась в выявлении частоты практического применения, разнообразия методик, степени информированности врачей о важности раннего орофарингеального введения молозива для новорожденных и матерей в медицинских учреждениях разных городов РФ.

Материал и методы

Проведен опрос 200 врачей – неонатологов и реаниматологов по разработанной карте наблюдения. Анкета-опросник

составлена по разделам: город проживания, место работы, стаж работы в неонатологии, применение методики РОВМ с вариантом ответа «да, нет». При положительном ответе оценивали детали раннего орофарингеального введения молозива, включающие емкость для сцеживания, время первого введения молозива, объем введенного молозива, конкретная методика. Дополнительно уточнялся источник получения информации о данной процедуре.

Результаты

Опрос проведен в 18 городах РФ. Конкретные места работы опрошенных врачей распределились следующим образом: 140 врачей работают в родильных домах, 48 – в перинатальных центрах, 4 доктора из всех респондентов работают в детских республиканских больницах, 6 – в детских областных, 2 врача – в центральных районных больницах (рис. 1).

По стажу работы в неонатологии отмечена большая вариабельность – от 1 года до 40 лет. Средний стаж работы опрошенных составляет 16,5 года.

Положительный результат о знании и понимании важности методики РОВМ в родильном зале для недоношенных и больных новорожденных был получен у 172 (86%) докторов.

Из этих врачей 68% проводят сцеживание молозива в шприц, 11% – в мензурку, 9% сцеживают молозиво на ватный диск, 12% используют разные емкости (рис. 2).

Время первого введения молозива новорожденному отмечено с 1-й минуты жизни до 2–3 ч в зависимости от гестационного возраста и состояния ребенка при рождении (среднее время начала введения составило 5–10 мин после рождения).

Количество сцеженного молока, которое вводили новорожденному, варьировало от 0,1 до 3,0 мл.

По практическому применению отмечены следующие методики введения молозива: 71% докторов впрыскивают молозиво непосредственно в полость рта, по 13% вводят молозиво за щеку ребенка или смазывают губы малыша так, что молозиво при этом попадает в ротовую полость, 3% врачей применяют разные вышеописанные методики орофарингеального введения молозива (рис. 3).

Рис. 2. Распределение частоты используемых емкостей для сцеживания молозива

Рис. 3. Распределение методик введения молозива

Рис. 4. Распределение медицинского персонала, осуществляющего введение молозива первый раз после рождения

Введение молозива ребенку первый раз в 62% случаев проводит врач-неонатолог, в 25% медицинская сестра или акушерка, в 5% в процесс вовлечена мама, которая самостоятельно сцеживает молозиво, в 8% в зависимости от конкретной ситуации методику РОВМ выполняет врач-неонатолог или средний медицинский персонал (рис. 4).

При ответе на дополнительный вопрос, касающийся данных об источниках информации по методике РОВМ, 68% врачей затруднились назвать источник информации, 17% получили информацию на кафедрах последипломного образования во время обучения на циклах повышения квалификации, 15% докторов – на конференциях и из медицинских статей (рис. 5).

Обсуждение

По данным литературы, орофарингеально введенное молозиво взаимодействует с OFALT- и GALT-системами ребенка и обеспечивает защиту от инфекции [14]. Цитокины, абсорбируясь системой лимфоидной ткани, взаимодействуют с лимфоидными клетками и обеспечивают системный иммуностимулирующий эффект [30]. Также могут абсорбироваться секреторный IgA (IgAs) и лактоферрин. Эти антимикробные факторы экскретируются со слюной, мочой и стулом детей на грудном молоке, что предполагает их противoinфекционное влияние [21]. Олигосахариды молозива могут обеспечивать местную барьерную защиту, основанную на их способности **ингибировать адгезию патогенов** поверхностными рецепторами эпителиальных клеток [31, 41].

Важно, что молозиво собственной матери при РОВМ позитивно модулирует воспалительный ответ у недоношенного ребенка [2, 32–34]. В группе детей с ЭНМТ, получивших молозиво орофарингеально, была увеличена эндогенная продукция IgAs, лактоферрина (на 8-й день в слюне и на 8–15-й день в моче) по сравнению с контрольной. У первых отмечено снижение частоты сепсиса (клинический сепсис 50 vs 92%, доказанный сепсис 46 vs 58%), укорочение антибактериальной терапии в днях (5,0 vs 9,5) [21]. Подобные результаты получены в отечественном исследовании при применении технологии РОВМ: концентрация IgAs в меконии достоверно превышала аналогичные показатели группы сравнения [28].

Рис. 5. Данные об источниках информации по методике раннего орофарингеального введения молозива

Данные литературного обзора 2019 г. [35] указывают на самый высокий уровень биоактивных факторов (антиоксидантов, факторов роста, адипокинов, цитокинов) в молозиве и на уменьшение их содержания при дальнейшей лактации.

В молозиве матерей при преждевременных родах по сравнению с молозивом при срочных родах обнаружены более высокие концентрации многих защитных компонентов. Данные известны с конца прошлого столетия [36, 37] и согласуются с результатами недавних научных работ [17, 20, 38, 39]. Концентрация IgAs в молозиве от матерей доношенных и недоношенных детей представлена в таблице [20].

Молозиво женщины, родившей преждевременно, имеет более высокое содержание белка, цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли α , секреторных иммуноглобулинов, цинка и меди [20, 39, 40].

Проведенный опрос выявил использование самых разнообразных емкостей для сбора молозива. Целесообразно рекомендовать в качестве образца систему сбора молозива Primo-Lacto (рис. 6) [42].

Primo-Lacto позволяет собирать молозиво по замкнутой системе в необходимом количестве и исключить возможность его контаминации при переносе в другую емкость.

Как показал опрос, при широком распространении РОВМ не существует единой оптимальной методики. При **стандартизации РОВМ** требуется более точное определение времени начала сцеживания, так как показано, что инициирование экспрессии молозива в течение 1 ч после родов приводит к увеличению объема грудного молока у матерей и сокращению времени до наступления II стадии лактогенеза даже при рождении детей с ЭНМТ. Известно, что при рождении детей ранее

Концентрация IgAs (мг/дл) в молозиве и переходном молоке от матерей доношенных и недоношенных детей

1-й день		10-й день	
доношенные	недоношенные	доношенные	недоношенные
2,8	23,2	88,4	702,6

Рис. 6. Система сбора молозива Primo-Lacto [42]

35-й и особенно 28-й недели беременности имеется задержка наступления II стадии лактогенеза [16]. Следует поощрять матерей и оказывать им поддержку в сцеживании молозива как можно раньше после родов, предпочтительно в течение 1-го часа. Эффективность воздействия на заболеваемость, смертность и отдаленное развитие детей с ОНМТ более значительна при введении молозива в первые 12 ч жизни [32].

Необходимо также определить частоту введения молозива в последующие часы жизни детей, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Анализ становления оральной микробиоты показал, что **при условии введения молозива с рождения каждые 2 ч** в течение 46 ч паттерны колонизации оральной полости отличались к 48-му часу, но значительного различия у всех детей они достигли к 96-му часу жизни. В группе детей, получавших молозиво, выявлена преимущественно нормальная флора – *Planococcaceae*. В контрольной группе доминировала условно-патогенная флора – *Moraxellaceae*, *Staphylococcaceae* [11, 12]. У детей <32 нед гестации лечение РОВМ модифицирует оральный таксон со снижением изобилия *Streptococcus* к 30-му дню жизни [26]. Также крайне важно, что данная технология положительно воспринималась матерями и служила психологической поддержкой при

преждевременных родах, что в дальнейшем способствовало более длительному грудному вскармливанию [28].

Следующее решение для дальнейшего продвижения практики РОВМ – это необходимость включения в реанимационный лист родильного зала дополнительной строки о введенном количестве молозива и методике с подписью сотрудника, проводившего процедуру. Так сформируется контент специального протокола по РОВМ, который также необходимо обсудить с медицинской общественностью путем опроса для приближения к практической работе в разных условиях. Данный протокол поможет проводить обучение среднего медицинского персонала технике сцеживания и методике введения молозива. Целесообразно ввести его в учебные программы кафедр последипломного образования.

В дальнейшем при стандартизированном подходе к РОВМ в различных учреждениях родовспоможения можно будет провести исследование с достаточным размером выборки и хорошим уровнем доказательности, чтобы получить реальные результаты о влиянии РОВМ на увеличение частоты и длительности грудного вскармливания у матерей недоношенных и больных детей, получивших лечение в ОРИТ.

Заключение

Наше исследование показало достаточное знание, понимание важности проведения РОВМ недоношенным и больным новорожденным в медицинских учреждениях городов РФ врачами разных поколений. Предпочтительной методикой являлось сцеживание молозива в шприц. Наиболее частый объем введенного молозива ребенку составил 0,1–0,5 мл независимо от массы тела ребенка. Учитывая, что преимущественно введением молозива новорожденному в родильном зале занимаются врачи-неонатологи, можно говорить об их твердом убеждении в том, что уникальные иммунные свойства молозива – «иммунного сока» имеют особую значимость для младенцев с перинатальной патологией. Однако большое разнообразие методов применения и отсутствие унифицированного подхода требуют дальнейшей отработки точности проведения процедуры. Также необходимо отражение ее проведения в соответствующей документации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Светлана Евгеньевна (Svetlana E. Pavlova) – ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5423-0950>

Софронова Людмила Николаевна (Lyudmila N. Sofronova)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: mila_sofronova@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4904-6005>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snyder R., Herdt A., Mejias-Cepeda N. et al. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants // *Pediatr. Neonatol.* 2017. Vol. 58, N 6. P. 534–540.
2. Seigel J.K., Smith P.B., Ashley P.L. et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants // *Breastfeed Med.* 2013. Vol. 8, N 6. P. 491–495.
3. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Москва : б. и., 2019. 112 с.
4. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н. и др. Организация грудного вскармливания в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей: дискуссионные вопросы // *Педиатрическая фармакология.* 2019. Т. 16. № 3. С. 152–158.
5. Cleminson J.S., Zalewski S.P., Embleton N.D. Nutrition in the preterm infant: what's new? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016. Vol. 19, N 3. P. 220–225.
6. Breastfeeding and use of human milk / American Academy of Pediatrics (AAP) // *Pediatrics.* 2012; Vol. 129, N 3. P. e827–e841.
7. Garofalo N.A., Caplan M.S. Oropharyngeal mother's milk: state of the science and influence on necrotizing enterocolitis // *Clin. Perinatol.* 2019. Vol. 46, N 1. P. 77–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.005>
8. Rodriguez N.A., Caplan M.S. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2015. Vol. 29, N 1. P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000087>
9. Domingues-Bello M., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *PNAS.* 2010. N 107. P. 11971–11975.
10. Нетребенко О.К., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. Новые грани нутрициологии: руководство для врачей. Москва, 2018.
11. Sohn K., Kalanetra K.M., Mills D.A. et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants // *J. Perinatol.* 2016. Vol. 36, N 2. P. 106–111.
12. Ruiz L., Bacigalupe R., García-Carral C. et al. Microbiota of human precolostrum and its potential role as a source of bacteria to the infant mouth // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 8435.
13. Иванов Д.О., Деревцов В.В., Серова Н.П. Оценка адаптации организма младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста // *Педиатр.* 2019. Т. 10, № 3. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED.1035-16>
14. Rodriguez N.A., Meier P.P., Groer M.W. et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives // *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29, N 1. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.130>
15. Haumont D., Tackoen M. The role of nutrition in the NIDCAP Concept // *Recent advances in neonatal medicine.* Wurzburg, 2014.
16. Neville M.C. Anatomy and physiology of lactation // *Pediatr. Clin. North Am.* 2001. Vol. 48, N 1. P. 13–34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70283-2)
17. Ronayne de Ferrer P.A., Baroni A., Sambucetti M.E. et al. Lactoferrin levels in term and preterm milk // *J. Am. Coll. Nutr.* 2000. N 19. P. 370–373. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718933>
18. Buescher E.S. Anti-inflammatory characteristics of human milk: how, where and why // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001. N 501. P. 207–222.
19. Rodriguez N.A., Miracle D.J., Meier P.P. Sharing the science on human milk feedings with mothers of very low birth weight infants // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2005. N 34. P. 109–119.
20. Araujo E.D., Goncalves A.K., Cornetta M. et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and preterm infants // *Braz. J. Infect. Dis.* 2005. N 9. P. 357–362.
21. Lee J., Kim H.S., Jung Y.H. et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT // *Pediatrics.* 2015. N 135. P. e357–366.
22. Haase B., Johnson T.S., Wagner C.L. Facilitating colostrum collection by hospitalized women in the early postpartum period for infant trophic feeding and oral immune therapy // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2018. Vol. 47, N 5. P. 654–660.
23. Gephart S.M., Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health // *Adv. Neonatal. Care.* 2014. Vol. 14, N 1. P. 44–51.
24. Nasuf A.W.A., Ojha S., Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. N 9. CD011921. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011921>
25. Panchal H., Athalye-Jape G., Patole S. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10, N 6. P. 1152–1162. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz033>
26. Romano-Keeler J., Azcarate-Peril M.A., Weitkamp J.H. et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu // *J. Perinatol.* 2017. Vol. 37, N 1. P. 36–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.161>
27. Tao J., Mao J., Yang J. et al. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 74. P. 1122–1131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>
28. Шамова К.П., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. и др. Применение технологии орофарингеального введения молозива недоношенным детям в условиях Перинатального центра // *Евразийский союз ученых.* 2018. Т. 3. № 48. С. 71–73.
29. Nancy A., Rodriguez R.N., Paula P. et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low birth weight infant // *Adv. Neonatal. Care.* 2010. Vol. 10, N 4. P. 206–212.
30. Bocci V. Absorption of cytokines via oropharyngeal-associated lymphoid tissue. Does an unorthodox route improve the therapeutic index of interferon? // *Clin. Pharmacokinet.* 1991. Vol. 21, N 6. P. 411–417. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199121060-00002>
31. Coppa G.V., Zampini L., Galeazzi T. et al. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion of caco-2 cells of diarrheal pathogens: escherichia coli, vibrio cholerae and salmonella ftyris // *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 59, N 3. P. 377–382.
32. Bashir T., Reddy K.V., Kiran S. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study // *Sudan J. Paediatr.* 2019. Vol. 19, N 1. P. 19–24. DOI: <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1540825552>
33. Moreno-Fernandez J., Sánchez-Martínez B., Serrano-López L. et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30, N 2. P. 234–241. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13008>
34. Martín-Álvarez E., Díaz-Castro J., Peña-Caballero M. et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 2. P. E413. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020413>
35. Gila-Diaz A., Arribas S.M., Algara A. et al. A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 6. P. E1307. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11061307>
36. Mathur N.B., Dwarkadas A.M., Sharma V.K. et al. Anti-infective factors in preterm colostrum // *Acta Paediatr Scand.* 1990. N 79. P. 1039–1044.
37. Goldman A.S., Garza C., Nichols B. et al. Effects of prematurity on the immunologic system in human milk // *J. Pediatr.* 1982. N 101. P. 901–905.
38. Dvorak B., Fituch C.C., Williams C.S. et al. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants // *Pediatr. Res.* 2003. N 54. P. 15–19.
39. Koenig A., de Albuquerque Diniz E.M., Barbosa S.F. et al. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization // *J. Hum. Lact.* 2005. N 21. P. 439–443.
40. Ustundag B., Yilmaz E., Dogan Y. et al. Levels of cytokines (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. // *Mediators Inflamm.* 2005. N 6. P. 331–336.
41. He Y., Liu S., Leone S., et al. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine // *Mucosal Immunol.* 2014. Vol. 7, N 6. P. 1326–1339.
42. Kristensen-Cabrera A.L., Sherman J.P., Lee H.C. A prospective clinical study of Primo-Lacto: a closed system for colostrum collection // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, N 11. P. e0206854. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206854>

REFERENCES

1. Snyder R., Herdt A., Mejias-Cepeda N., et al. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58 (6): 534–40.
2. Seigel J.K., Smith P.B., Ashley P.L., et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med.* 2013; 8 (6): 491–5.
3. The program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: guidelines; NRC Children's Health of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2019: 112 p. (in Russian)
4. Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., et al. The organization of breastfeeding in the intensive care unit and intensive care of premature babies: discussion issues. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2019; 16 (3): 152–8. (in Russian)
5. Cleminson J.S., Zalewski S.P., Embleton N.D. Nutrition in the preterm infant: what's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (3): 220–5.
6. Breastfeeding and use of human milk / American Academy of Pediatrics (AAP). *Pediatrics.* 2012; 129 (3): e827–41.
7. Garofalo N.A., Caplan M.S. Oropharyngeal mother's milk: state of the science and influence on necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (1): 77–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.005>
8. Rodriguez N.A., Caplan M.S. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015; 29 (1): 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000087>
9. Domingues-Bello M., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS.* 2010; (107): 11971–5.
10. Netebenko O.K., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G. The new facets of nutrition: a guide for physicians. Moscow; 2018. (in Russian)
11. Sohn K., Kalanetra K.M., Mills D.A., et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol.* 2016; 36 (2): 106–11.
12. Ruiz L., Bacigalupe R., García-Carral C., et al. Microbiota of human precolostrum and its potential role as a source of bacteria to the infant mouth. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 8435.
13. Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Serova N.P. Assessment of adaptation of infants born with different types mild intrauterine growth and development retardation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019; 10 (3): 5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED.1035-16>
14. Rodriguez N.A., Meier P.P., Groer M.W., et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol.* 2009; 29 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.130>
15. Haumont D., Tackoen M. The role of nutrition in the NICU concept. In: *Recent advances in neonatal medicine.* Wurzberg, 2014.
16. Neville M.C. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am.* 2001. 48 (1): 13–34. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70283-2](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70283-2)
17. Ronayne de Ferrer P.A., Baroni A., Sambucetti M.E., et al. Lactoferrin levels in term and preterm milk. *J Am Coll Nutr.* 2000; (19): 370–3. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718933>
18. Buescher E.S. Anti-inflammatory characteristics of human milk: how, where and why. *Adv Exp Med Biol.* 2001; (501): 207–22.
19. Rodríguez N.A., Miracle D.J., Meier P.P. Sharing the science on human milk feedings with mothers of very low birth weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005; (34): 109–19.
20. Araujo E.D., Gonçalves A.K., Cornetta M., et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and preterm infants. *Braz J Infect Dis.* 2005; (9): 357–62.
21. Lee J., Kim H.S., Jung Y.H., et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics.* 2015; (135): e357–66.
22. Haase B., Johnson T.S., Wagner C.L. Facilitating colostrum collection by hospitalized women in the early postpartum period for infant trophic feeding and oral immune therapy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018; 47 (5): 654–60.
23. Gephart S.M., Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care.* 2014; 14 (1): 44–51.
24. Nasuf A.W.A., Ojha S., Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (9): CD011921. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011921>
25. Panchal H., Athalye-Jape G., Patole S. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2019; 10 (6): 1152–62. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz033>
26. Romano-Keeler J., Azcarate-Peril M.A., Weitkamp J.H., et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol.* 2017; 37 (1): 36–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.161>
27. Tao J., Mao J., Yang J., et al. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74: 1122–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>
28. Shamova K.P., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Application of the technology of oropharyngeal colostrum for premature babies in the conditions of the Perinatal Center. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh [Eurasian Union of Scientists]*. 2018; 3 (48): 71–3. (in Russian)
29. Nancy A., Rodriguez R.N., Paula P., et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low birth weight Infant. *Adv Neonatal Care.* 2010; 10 (4): 206–12.
30. Bocci V. Absorption of cytokines via oropharyngeal-associated lymphoid tissue. Does an unorthodox route improve the therapeutic index of interferon? *Clin Pharmacokinet.* 1991; 21 (6): 411–7. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199121060-00002>
31. Coppa G.V., Zampini L., Galeazzi T., et al. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion of caco-2 cells of diarrheal pathogens: escherichia coli, vibrio cholerae and salmonella typhi. *Pediatr Res.* 2006; 59 (3): 377–82.
32. Bashir T., Reddy K.V., Kiran S. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study. *Sudan J Paediatr.* 2019; 19 (1): 19–24. DOI: <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1540825552>
33. Moreno-Fernandez J., Sánchez-Martínez B., Serrano-López L., et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 234–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13008>
34. Martín-Álvarez E., Díaz-Castro J., Peña-Caballero M., et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients.* 2020; 12 (2): E413. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020413>
35. Gila-Díaz A., Arribas S.M., Algara A., et al. A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity. *Nutrients.* 2019; 11 (6): E1307. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11061307>
36. Mathur N.B., Dwarkadas A.M., Sharma V.K., et al. Anti-infective factors in preterm colostrum. *Acta Paediatr Scand.* 1990; (79): 1039–44.
37. Goldman A.S., Garza C., Nichols B., et al. Effects of prematurity on the immunologic system in human milk. *J Pediatr.* 1982; (101): 901–5.
38. Dvorak B., Fituch C.C., Williams C.S., et al. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res.* 2003; (54): 15–9.
39. Koenig A., de Albuquerque Diniz E.M., Barbosa S.F., et al. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization. *J Hum Lact.* 2005; (21): 439–43.
40. Ustundag B., Yilmaz E., Dogan Y., et al. Levels of cytokines (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. *Mediators Inflamm.* 2005; (6): 331–6.
41. He Y., Liu S., Leone S., et al. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol.* 2014; 7 (6): 1326–39.
42. Kristensen-Cabrera A.I., Sherman J.P., Lee H.C. A prospective clinical study of PrimoLacto: A closed system for colostrum collection. *PLoS ONE.* 2018; 13 (11): e0206854. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206854>