



## ПРОБЛЕМЫ ВЫХАЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С КРИТИЧЕСКИ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Т.К. Чувакова

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей

С января 2008 года, согласно распоряжению Премьер-министра, страна перешла на международные определения жизнеспособности, живорождения и мертворождения. Согласно этим определениям, жизнеспособным считается плод, родившийся при сроке гестации 22 недели и более, имеющий первоначальную массу 500 г и более и длину 25 см и более. Живорождением является полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни, такие как сердцебиение, пульсация пуповины или явные движения произвольной мускулатуры, независимо от того, перерезана ли пуповина и отделилась ли плацента. Мертворождение – смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, а также отсутствие после такого отделения признаков жизни (сердцебиения, дыхания, пульсации пуповины или явных произвольных движений мускулатуры).

Переход на международные критерии будет способствовать улучшению регистрации случаев рождения и смерти новорожденных в целом, в том числе маловесных.

Согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра (МКБ-10) к маловесным относятся новорожденные, имеющие массу тела при рождении менее 2500 г (включая 2499 г). Среди них принято выделять новорожденных с очень малой массой тела при рождении – от 1000 до 1500 г (включая 1499 г.) и с чрезвычайно малой массой тела при рождении – от 500 до 1000 г. (включая 999 г). Эти младенцы представляют группу высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности и наиболее часто определяются в литературе как новорожденные с критически низкой массой тела.

Включение в статистику данных о плодах и новорожденных с массой тела от 500 до 1500 г направлено на обеспечение их выживания и улучшения прогноза дальнейшего развития. Успехи медицинской науки к концу XX века позволили разработать новые технологии выхаживания этого контингента новорожденных, новые методы диагностики, терапии и профилактики заболеваний, что позволило значительно повысить их выживаемость.

По данным экспертов ВОЗ (2005 г) за последнее десятилетие в экономически развитых странах летальность новорожденных с массой тела при рождении (МТР) от 1000 до 1500 г снизилась с 50% до 5% и с МТР от 500 до 999 г с 90% до 20%.

Этому способствовала правильная организация пренатального и постнатального ухода, позволившая определить доминирующие аспекты их выхаживания, к которым относятся: проведение антенатальной стероидной терапии в случае преждевременных родов; антибактериальная терапия в родах; раннее применение назального СРАР и адекватный лечебно-охранительный режим.

Одной из причин преждевременных родов является инфекция. При этом организм женщины отвечает на инфекцию изгнанием плода до развития специфического инфекционного процесса, так как плодные оболочки служат хорошей преградой для проникновения инфекции к плоду. Недоношенный ребенок может родиться без признаков инфекции, но у него реализуются проблемы, связанные с незрелостью [Brocklehurst P, 1999].

Наиболее распространенной патологией у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой, связанной с их незрелостью, является респираторный дистресс синдром (РДС), достаточно часто приводящий к летальному исходу. Основными причинами развития РДС у новорожденных являются: нарушение синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа, связанное с незрелостью легочной ткани, а также врожденным качественным дефектом структуры сурфактанта.

Сурфактант начинает вырабатываться у плода альвеолоцитами 2-го типа с 20-24 недели внутриутробного развития и образует на поверхности альвеол тонкую пленку, уменьшающую поверхностное натяжение. Наличие сурфактанта предупреждает спадение альвеол во время выдоха и тем самым способствует поддержанию адекватного газообмена. Кроме того, сурфактанту принадлежит бактерицидная, иммуномоделирующая и мембраностабилизирующая функции.

При дефиците (или сниженной активности) сурфактанта повышается проницаемость альвеоларно-капиллярных мембран, развивается застой крови в капиллярах, диффузный интерстициальный отек и перерастяжение лимфатических сосудов, происходит спадение альвеол и формирование ателектазов. Как следствие, усиливается работа дыхания, возникает внутрилегочное шунтирование крови, нарастает гиповентиляция легких.

На фоне дыхательной недостаточности развиваются нарушения функции сердечно-сосудистой системы: вторичная легочная гипертензия с праволевым шунтом крови через функционирующие фетальные коммуникации, транзиторная дисфункция миокарда правого и/или левого желудочков, венозный застой и/или системная гипотензия. Все это, в конечном итоге приводит к летальному исходу.



Именно поэтому повышение выживаемости этой категории новорожденных зависит от эффективности профилактики РДС, которую следует начинать до рождения ребенка.

Исследования Liggis et Howie (1972) показали, что использование стероидной терапии предупреждает развитие тяжелого РДС, вызванного первичным дефицитом сурфактанта, снижает потери недоношенных с гестационным возрастом менее 32 недель на 40-50%, а также ВЖК у новорожденных с критически низкой массой тела.

Аntenатальная стероидная терапия проводится всем беременным с риском преждевременных родов при сроке беременности от 24 до 34 недель с целью профилактики РДС по схемам:

- 2 дозы по 12 мг бетаметазона в/м через каждые 24 часа;
- 4 дозы по 6 мг дексаметазона в/м через каждые 12 час.

Для антенатальной профилактики РДС большее предпочтение отдается бетаметазону. После его применения было получено более значимое снижение неонатальной смертности.

У женщин с преждевременными родами достаточно часто обнаруживается бактериальный вагиноз, который способствует патологической колонизации новорожденных в родах. Поэтому, в случаях, когда предотвратить преждевременные роды невозможно и уже произошло дородовое излитие околоплодных вод, проведение роженице антибактериальной терапии статистически достоверно снижает частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, а также патологии ЦНС и необходимость в проведении оксигенотерапии у недоношенных новорожденных этих женщин после рождения (Brocklehurst P, 1999)

Недоношенные новорожденные с чрезвычайно низкой и очень низкой массой тела при рождении наиболее часто нуждаются в реанимации. Поэтому при каждом преждевременном роде команда неонатологов должна быть в родильном зале, имея при себе все реанимационное оборудование

Как правило, в родильной палате, при проведении недоношенным с критически низкой массой тела вентиляции с помощью маски и мешка Амбу, достаточно часто используется 100% кислород [International Guidelines for Neonatal Resuscitation, 2000]. Затем – ранняя интубация для введения сурфактанта, с целью профилактики РДС и вновь ручная вентиляция легких 100% кислородом. В настоящее время неоспоримо доказано, что чистый кислород вреден для недоношенных детей [Lundstrom K.E., Prycts O., Greisen G, 1995; Tan A., Schutze A., O Donnell C.P, 2005]. Это обусловлено снижением скорости мозгового кровотока на 20% в первые 2 часа после рождения и более худшим альвеолярно-артериальным градиентом кислорода у детей, реанимированных с использованием чистого кислорода [Lundstrom K.E., Prycts O., Greisen G, 1995]. Кроме того, доказано, что неконтролируемые объемы кислорода в легких (слишком большие или слишком малые) могут

также оказать негативное влияние на незрелые легкие [Bjorclund L.J., Ingimarsson J., Cursted T. et al., 1999; Jobe A.H., Ikegami M, 1998]. Поэтому недоношенным новорожденным с чрезвычайно низкой и очень низкой массой тела при проведении сразу после рождения вентиляции с помощью мешка и маски необходимо использовать газовый смеситель, чтобы подавать кислород с минимальной концентрацией.

В настоящее время повсеместно в родовых палатах используется метод постоянного положительного давления в легких (CPAP). Этот метод часто используется вместо механической вентиляции для обеспечения респираторной поддержки у детей с РДС, так как препятствует спадению альвеол и развитию ателектазов [Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al, 2006.]. Статистически достоверно доказано, что CPAP предотвращает дефицит сурфактанта и поэтому младенцам, со слабо выраженным респираторным дистрессом, лечение ограничивается CPAP, без введения сурфактанта [Knight DB., 2001]. Чем раньше начинается проведение CPAP, тем большая возможность отказа от механической вентиляции [Lemuge B, Davis PG, De Paoli AG., 2000]. Профилактическое или раннее (в течение 30 минут после рождения) применение CPAP в родильном зале показано всем новорожденным с гестационным возрастом менее 30 недель при наличии у них самостоятельного дыхания, необязательно регулярного. Наиболее эффективно проведение CPAP с помощью коротких биназальных канюль с генератором переменного потока, запатентованного фирмой Medin (Германия). Данный генератор используется с аппаратом SINDI в системе nCPAP Medijet 1010 для новорожденных с массой тела более 800 г и Medijet 1020 для новорожденных с массой тела менее 800 г

Недоношенные дети, особенно родившиеся с очень низкой и чрезвычайно низкой массой тела, относятся к пациентам высокого риска по развитию нарушений теплового гомеостаза. Это объясняется малым содержанием или отсутствием подкожного жира, что обуславливает быстрые потери тепла внутренних органов, а также малого содержания или отсутствия бурой жировой ткани, обеспечивающей дополнительную температурную защиту при охлаждении. Дети с низкой массой тела имеют относительно большую поверхность тела, что также потенциально увеличивает теплопотери.

В ответ на холодовой стресс организм ребенка, пытаясь сохранить тепло, реагирует спазмом периферических сосудов (кожи, почек, кишечника и др.), что приводит к централизации кровообращения. Снижается префузионное давление и кровотоков в тканях и органах. Одновременно резко снижается кровообращение в мезентеральных сосудах, питающих кишечник (Robertson, 1993; Tortora, Grabowski, 1996). Такое воздействие приводит к снижению перистальтики, которая в свою очередь может снижать толерантность и усвоение



пищи, необходимой для покрытия энергетических затрат (Merenstein, Gardner, 1993). Плохая прибавка массы тела является достоверным индикатором повышенных энергетических затрат, а в сочетании с низкой толерантностью к питанию, может свидетельствовать о развитии гипотермии и гипогликемии (Kelnar, 1995).

В ответ на охлаждение происходит выброс из бурой жировой клетчатки адреналина, способствующего расщеплению бурого жира до свободных жирных кислот (дополнительного источника энергии) и глицерина. Однако избыточное количество этих кислот в кровотоке может привести к развитию метаболического ацидоза.

Спазм легочных сосудов, сохраняющийся от закрытый артериальный проток (ОАП) и, как его следствие, перегрузка легких большим объемом крови обуславливают вторичное возрастание легочного венозного давления. Это вызывает застой в легких, застойную легочную гипертензию и сердечную недостаточность. При широком артериальном протоке во время диастолы через него осуществляется ретроградный ток в аорте и мозговых сосудах, что может привести к ишемии мозга, внутримозговым кровоизлияниям. В результате длительного венозного застоя и перерастяжения легочных сосудов при ОАП относительно рано развивается бронхолегочная дисплазия.

Недостаточные запасы гликогена в печени недоношенных новорожденных ограничивают возможность адекватного ответа ребенка на холододовый стресс. Кроме того, их незрелая центральная нервная система не способна дать адекватный ответ на охлаждение (Robertson, 1993; Kelnar et al, 1995). Относительно увеличенное потребление мозгом имеющихся запасов глюкозы предрасполагает таких детей к гипогликемии (Merenstein, Gardner, 1993).

На фоне холододового стресса повышается риск развития постнатальных инфекций. Спазм сосудов приводит к замедлению кровотока, повышению вязкости крови, что, при сохраняющемся ацидозе, может обусловить нарушения в системе гемостаза и развитие кровотечений.

Следовательно, выживание детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела невозможно без обеспечения термонеutralной среды. В этих условиях температура ребенка поддерживается за счет потребления минимальных количеств энергии и кислорода, сохраняя их на процессы роста и развития (Merenstein, Gardner, 1993; Marshall, 1997).

О сохранении тепла ребенком необходимо заботиться с первых секунд после рождения. Максимальная теплопотеря в первые минуты жизни может происходить за счет испарения с кожи ребенка. Поэтому важно, чтобы новорожденного тщательно обсушили теплым полотенцем сразу после рождения и, надев ему шапочку и носочки, накрыв теплыми сухими пеленками, обеспечили контакт «кожа к коже» с матерью. Это простое действие предупреждает развитие холододового стресса в первые минуты жизни и улучшает течение периода ранней неонатальной адаптации. В дальнейшем

более важными механизмами потери тепла становятся такие факторы, как конвекция, кондукция и тепловое излучение.

Имеются три основных способа поддержания адекватной температуры тела у недоношенных детей – с помощью инкубаторов, подогреваемых кроваток и открытых реанимационных систем (специальных столиков, оснащенных источником лучистого тепла). Степень нагревания воздуха в кувете или кроватке и мощность источника лучистого тепла в открытых реанимационных системах подбираются таким образом, чтобы температура тела младенца (аксиллярная) была в пределах 36,5-37,5°C.

Одновременно у детей с очень низкой массой тела необходимо заботиться о предотвращении незаметных потерь воды, связанных с большим испарением с поверхности тела. С этой целью в куветах поддерживают влажность воздуха около 60%, а в открытых системах тело детей с чрезвычайно низкой и очень низкой массой покрывают пластиковой пленкой. Кроме того, вспомогательные предметы ухода за детьми с экстремально низкой и очень низкой массой тела (стетоскоп, стерильные пеленки, одежда и др.) перед использованием прогревают до 37°C.

Радиация или тепловое излучение – путь потери тепла, который контролировать труднее всего. Наружные стенки инкубатора, охлаждаясь, потребляют некоторое количество тепловой энергии, а также передают ее предметам внешней среды. Для максимального предотвращения потерь тепла путем радиации предпочтительно использовать специальные инкубаторы, оснащенные двойными стенками. Принцип действия двойных стенок заключается в том, что между ними циркулирует теплый воздух, дополнительно обогревая внутреннюю стенку кувета.

Нахождение ребенка в условиях инкубатора препятствует полноценному общению между матерью и новорожденным. На фоне психологического стресса у матери может значительно снизиться лактация, и новорожденный лишится возможности вскормиться грудным молоком, необходимым для его адекватного развития.

На сегодняшний день пропагандируется принцип «кенгуру», который признан многими учеными как один из наиболее благоприятных методов сохранения тепла у недоношенного новорожденного, позволяющий обеспечить максимальный контакт между матерью и больным ребенком, а также стабильность температуры тела, сердцебиений, дыхания, сатурации крови кислородом, уменьшить частоту апноэ и даже полностью их предотвратить [Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. 1996]. Более того, «контакт кожа к коже» может улучшить процессы ауторегуляции мозгового кровообращения, уменьшая возможность ВЖК. При уходе методом «кенгуру» младенец прижат к телу матери в вертикальном положении. Это положение поддерживает слабые мышцы грудной клетки, помогает желудочному содержимому продвигаться вниз, улучшает вентиляцию легких, облегчая работу ды-



хания, уменьшает вероятность срыгивания и аспирации. Новорожденный находится непосредственно у груди матери, может чувствовать запах материнского молока, что стимулирует более раннее начало грудного вскармливания.

Хорошо известен тот факт, что энтеральное питание (грудное вскармливание или введение сцеженного грудного молока альтернативными методами) способствует развитию желудочно-кишечного тракта новорожденного ребенка. Поступление питательных веществ с грудным молоком в желудочно-кишечный тракт обеспечивает процессы созревания моторики. Клинические и экспериментальные исследования показали, что при отсутствии энтерального питания в кишечнике наблюдаются морфологические изменения, такие как снижение объема слизистой, снижение продукции клеток и высоты ворсинок, что определяет повышенную проницаемость кишечника. Кроме того, отмечается снижение активности сахарозы и лактазы, нарушается всасывание аминокислот [Dunn L. Hulman S., Weiner J., 1988].

Следовательно, для поддержания нормальных энергетических потребностей и тканевой трофики грудное молоко является идеальным питанием для новорожденных и особенно для маловесных [Shaw, J.C.L 1988].

В настоящее время действует концепция “*минимального энтерального питания*” или “*трофического питания*”. В соответствии с этой концепцией недоношенный ребенок должен получать наряду с начальным парентеральным питанием небольшое количество грудного молока энтерально, как можно раньше после рождения. Минимальное энтеральное питание стимулирует секрецию инсулина, улучшает усвоение глюкозы и инициирует постнатальную адаптацию кишечника и межлужечный обмен в наименее физиологическое для глубоко недоношенных детей время [Dunn L. Hulman S., Weiner J., Kleigman R. 1988].

Важным фактором, обеспечивающим полноценное созревание и функционирование желудочно-кишечного тракта недоношенного ребенка, является *состояние его кишечной микрофлоры* [Minner, R.D.G, 1986; Morriss F.H, 1986]. Сразу после рождения прежде стерильный желудочно-кишечный тракт ребенка начинает активно заселяться окружающей микрофлорой и, прежде всего, микрофлорой матери, родильной палаты и персонала, принимавшего роды. Далее на становление кишечной микрофлоры влияют самые разнообразные факторы, главными из которых являются характер питания и состояние окружающей среды. У младенца, получающего материнское молоко, в кишечнике преобладают бифидобактерии, которые способны ингибировать рост потенциально патогенной микрофлоры и восстанавливать нормальную микрофлору кишечника в период проведения антибиотикотерапии.

Хорошо известна роль нарушения нормальной барьерной функции кишечника в патогенезе развития язвенно-некротического энтероколита у

недоношенных детей. Частота развития язвенно-некротического энтероколита у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, составляет около 10%, летальность при этой патологии достигает 35%.

У детей с чрезвычайно низкой и очень низкой массой тела при рождении наиболее неблагоприятным фактором, предрасполагающим к развитию язвенно-некротического энтероколита, является сочетание незрелости барьерной функции слизистой кишечника с недостаточно развитым местным иммунитетом, что способствует избыточному росту энтеробактерий и бактериальной транслокации. Имеются данные о том, что частота язвенно-некротического энтероколита у недоношенных детей варьирует в зависимости от характера микрофлоры, обнаруженной у детей в палатах интенсивной терапии новорожденных. Была установлена большая частота развития этой патологии при более высокой колонизации кишечной палочкой и клебсиеллой, что позволяет предположить их участие в патогенезе развития язвенно-некротического энтероколита [Gaul G.E. et al., 1985].

Следовательно, грудное молоко представляет собой нечто большее, чем простую комбинацию питательных веществ. Грудное молоко несет в себе самый широкий комплекс регулирующих и информационных носителей: гормонов, биологически активных веществ, стимуляторов дифференцировок отдельных органов и систем, факторов иммунологического регулирования и толерантности. Очень важна роль грудного молока в обеспечении защиты от инфекций и стимуляции развития собственной иммунной системы младенца [Werner, H. et al., 1988; May J.T. 1988]. Показано, что младенцы с чрезвычайно низкой и очень низкой массой тела, которых кормили материнским грудным молоком, прибавляли в массе примерно той же скоростью, что и дети, вскармливаемые смесями. Но у младенцев, вскармливаемых материнским грудным молоком, не развивались нарушения метаболизма, наблюдаемые у искусственно вскармливаемых детей. Это обусловлено более высоким уровнем белков (примерно на 30%), натрия, магния и железа в молоке матерей недоношенных детей [Carrion, V. & Egan, E., 1988; Howie P.W., 1990; Hanson L.A. et al., 1985].

Для поддержания нормальных энергетических потребностей и тканевой трофики грудное молоко является идеальным питанием для новорожденных и особенно для маловесных, так как в молоке их матерей содержится больше белка за счет большего содержания иммуноглобулинов. Даже несколько капель молозива чрезвычайно полезны для новорожденного. Необходимо помнить, что координация сосания и глотания быстрее и лучше происходит у новорожденных, получающих грудное вскармливание.

Важной проблемой, касающейся новорожденных с критически низкой массой тела при рождении, является прогноз дальнейшего развития. Сведения литературы на этот счет крайне противоречивы – от весьма обнадеживающих до



пессимистических. Успех выхаживания этих детей находится в непосредственной зависимости от уровня подготовки медицинского персонала (в равной степени врачебного и среднего медицинского), развития реанимационной помощи, от соответствующего оснащения родовспомогательных стационаров третьего уровня (где сосредоточены новорожденные с критически низкой массой тела) необходимой современной аппаратурой, медикаментами, вспомогательными средствами, а также проведения направленных мер их реабилитации.

Однако необходимо подчеркнуть, что все-таки одним из основных резервов в решении проблем детей с критически низкой массой тела является профилактика преждевременных родов и нарушений развития плода. Целенаправленная, активная профилактика невынашивания беременности, наряду с совершенствованием организационных форм оказания помощи новорожденным с критической массой тела при рождении, реанимации, интенсивного ухода и реабилитации, должна стать основным направлением в решении этой важной проблемы.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Brocklehurst P. Infection and preterm delivery. *BMJ* 1999; 318: 548-549.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infant. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
3. International Guidelines for Neonatal Resuscitation. An Excerpt From the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Pediatrics*. 2000; 106: e29.
4. Lundstrom K.E., Prycys O., Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73 (2): F 81-6.
5. Tan A., Schutze A., O'Donnell C.P., et al. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (2): CD002273.
6. Bjorclund L.J., Ingimarsson J., Cursted T. et al. **Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs.** *Pediatr Res.* 1997; 42(3):348-55.
7. Jobe A.H., Ikegami M. Mechanism's initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998; 53(1):81-94.
8. Kinchella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006; 355(4):354-64.
9. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1996; 129(4): 506-12.
10. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001; 6(1): 63-73.
11. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3): CD002272.
12. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The PROVO multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1996; 98: 1044-57.
13. Milla P.I. & Bisset W.M. The gastrointestinal tract. *Br. med. bull.*, 44:1010-1024. 1988.
14. American Academy of Pediatrics, Committee of Nutrition: Nutrition needs of low-birthweight infants, *Pediatrics* 112: 622, 1988.
15. Committee of Nutrition of the preterm infant, European Society of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition: Nutrition and feeding of the preterm infants, Oxford, UK, 1987, Blackwell Scientific Publications.
16. Shaw, J.C.L. Growth and nutrition of the very preterm infant. *Br. med. bull.*, 44: 984-1009 (1988).
17. Dunn L, Hulman S., Weiner J., Kleigman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: Preliminary report of a randomized trial. *J. Pediatr.* 1988; 112:622-629.
18. Minner, R.D.G. Metabolic and endocrine responses in enteral and parenteral feeding of the preterm infant. In: Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., ed. *Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition.* London, John Libbey, 1986, pp. 636-639.
19. Gaull G.E. et al. Significance of growth modulators in human milk. In: *Current issues in feeding the normal infant.* *Pediatrics (Suppl.)*, 75:142-145. 1985. Werner, H. et al. Growth hormone-releasing factor and somatostatin concentrations in the milk lactating women. *Eur. j. pediatr.*, 147: 252-256 (1988).
20. May J.T. Microbial contaminants and antimicrobial properties of human milk. *Microbiol. sci.*, 5: 42-46. 1988.
21. Carrion, V. & Egan, E. Gastric pH and quantitative bacterial colonization of the stomach in infants << 2500 g. *Ped. res.*, 23 (4, pt.2): 481A (1988).
22. Howie P.W. Protective effect of breast-feeding against infection among infants in a Scottish city. *Br. med. j.*, 300: 11-16. 1990.
23. Hanson L.A. et al. Protective factors in milk and the development of the immune system. In: *Current issues in feeding the normal infant.* *Pediatrics (Suppl.)*, 75:172-176.1985.