

Т.Э. Боровик^{1, 2}, Г.В. Яцык¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Г. Звонкова^{1, 2}, Н.Н. Семёнова¹,
О.Л. Лукоянова¹, П.Е. Садчиков¹, И.Л. Гольдман⁴, Е.Р. Садчикова⁴, И.А. Беляева¹, Т.В. Бушуева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

⁴ Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Возможности использования лактоферрина человека в педиатрической практике

Contacts:

Borovik Tat'yana Eduardovna, PhD, professor, Head of the Department of Healthy and Ill Child's Nutrition of SCCH

Address: bld. 1, 2, Lomonosovskii Ave., Moscow, 119991, Tel.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Article received: 16.05.2014, Accepted for publication: 26.08.2014

В обзоре литературных данных представлены современные сведения об эффективности и безопасности рекомбинантного человеческого лактоферрина (чЛф) и перспективах его использования в педиатрической практике. Отмечены уникальные противoinфекционные свойства биологически активного белка чЛф, его высокая антимикробная, противовирусная, противогрибковая и антипаразитарная активность. Проанализирована способность стимулировать естественный иммунитет, взаимодействовать с другими антимикробными пептидами, в частности с лизоцимом и секреторным ингибитором лейкопротеазы. В связи с этим указывается на перспективность применения чЛф в лечении недоношенных и маловесных детей, больных с хронической недостаточностью питания с целью профилактики инфекционных заболеваний и коррекции воспалительных изменений в организме ребенка, в т. ч. при острых респираторных вирусных и кишечных инфекциях у детей. Целесообразным является применение чЛф в хирургической практике для уменьшения степени выраженности острого провоспалительного ответа, а также для профилактики инфекционных осложнений, особенно после полостных операций, в комплексном лечении детей с тяжелой генерализованной инфекцией и полиорганной недостаточностью, для профилактики внутрибольничных нозокомиальных инфекций в детских стационарах.

Ключевые слова: дети, недоношенные, недостаточность питания, инфекции, лактоферрин, рекомбинантный лактоферрин человека.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 12–19)

Лактоферрин (Лф) относится к группе природных иммуногенных белков молока и является представителем железосвязывающих гликопротеинов семейства трансферринов. Впервые он был обнаружен и выделен в 1939 г. из коровьего молока (бЛф), а в 1960 г. —

из женского молока (чЛф). бЛф на 69% гомологичен чЛф, однако содержит примерно в 4 раза больше железа [1]. Экспрессия чЛф происходит не только в клетках молочной железы, но и в клетках эпителия матки, в миелоидных клетках крови (особенно в гранулоцитах) и клетках

T.E. Borovik^{1, 2}, G.V. Yatsyk¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, N.G. Zvonkova^{1, 2}, N.N. Semenova¹, O.L. Lukyanova¹,
P.Ye. Sadchikov¹, I.L. Goldman⁴, Ye.R. Sadchikova⁴, I.A. Belyaeva¹, T.V. Bushueva¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Applicability of a Human Lactoferrin in Pediatric Practice

Modern data on efficiency and safety of a recombinant human lactoferrin (hLf) and prospects of its use in pediatric practice are presented in the review of literary data. The unique anti-infectious properties of biologically active protein of the hLf, its high antimicrobial, antiviral, antifungal and anti-parasitic activity are noted. Ability to stimulate natural immunity, to interact with other antimicrobial peptides, in particular, with lysozyme and secretory leukocyte protease inhibitor is analysed. In this regard it is indicated prospects of application of the hLf in treatment of prematurely born and hypotrophic children, patients with chronic nutritional deficiency for the purpose of prevention of infectious diseases and correction of inflammatory changes in the organism of a child, including acute respiratory virus and enteric infections in children. It is expedient to apply hLf in surgical practice for reduction of a degree of manifestation of the acute pro-inflammatory response, and also for prevention of infectious complications, especially after abdominal operations, in complex treatment of children with a severe generalized infection and multi-organ failure, for prevention of intrahospital nosocomial infections in children hospitals.

Key words: children, prematurely born, nutritional deficiency, infections, lactoferrin, recombinant human lactoferrin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 12–19)

мозга, он присутствует во многих биологических жидкостях, включая слюну, слезы и семенную жидкость [2].

Основными биологическими функциями Лф являются связывание и транспорт ионов железа, а также антибактериальная, противовирусная, противогрибковая и антипаразитарная активность, противоаллергическое и иммуномодулирующее действие [1–4].

Физиологическая функция чЛф женского молока заключается прежде всего в антибактериальной защите новорожденного [2].

Механизм бактериостатической активности Лф состоит в том, что в межклеточном тканевом пространстве или слизистой оболочке кишечника новорожденного чЛф с низким содержанием железа (аполактоферрин) активно аккумулирует железо, которое необходимо для развития патогенной микрофлоры [5].

Бактерицидная активность чЛф определяется связыванием этого белка с липополисахаридами мембраны грамотрицательных и грамположительных патогенных микроорганизмов, что приводит к снижению ее резистентности к лизоциму и другим антибактериальным факторам и в конечном итоге обеспечивает разрушение бактериальной мембраны клеток [1, 6]. При этом эффективных механизмов развития генетической устойчивости к чЛф у большинства микроорганизмов не обнаружено [7].

В результате протеолиза чЛф в желудочно-кишечном тракте образуется ряд пептидов — лактоферрицинов, которые обладают повышенной избирательной антибактериальной активностью по отношению к определенным бактериям, препятствуют их проникновению в клетки человека [7].

Отличие от других известных антимикробных средств чЛф не вызывает гибель физиологической кишечной микрофлоры [8, 9].

Экспериментально установлено, что Лф усиливает рост эпителиальных клеток и, возможно, способствует созреванию кишечника у новорожденных [9].

Присутствие чЛф в различных жидкостях и клетках на протяжении всей жизни человека свидетельствует о большой физиологической значимости этого бактерицидного белка не только для новорожденных, но и для функционирования взрослого организма. При этом наибольшее его количество всегда присутствует там, где имеется необходимость в защите от проникновения патогенов на уровне возможных входных ворот для инфекции: в клетках барьерного эпителия слезных желез, желудочно-кишечном тракте и эпителии шейки матки, а также в семенной жидкости [8, 10, 11].

Лактоферрин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает благоприятное влияние на развитие головного мозга, обладая в т.ч. и обезболивающим действием, что помогает грудному ребенку легче переносить болевые воздействия [1].

Таким образом, чЛф является многофункциональным бактерицидным белком, способным не только оказывать прямое воздействие на причину развития инфекционных состояний, но и в сочетании с другими белковыми факторами, имеющимися в женском молоке и вырабатываемыми организмом ребенка, включать защитные иммунные механизмы, направленные на уменьшение степени выраженности воспалительного процесса, что позволяет рассматривать его как белок острой фазы.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЛАКТОФЕРРИНА НЕДОНОШЕННЫМ И МАЛОВЕСНЫМ ДЕТЯМ

Преждевременное рождение занимает лидирующую позицию в перинатальной заболеваемости и смертности детей. Несмотря на углубление знаний о факторах риска,

связанных с преждевременными родами, и введение медицинских профилактических мер, их частота в последние годы во многих странах увеличивается. Так, в США она возросла с 9,5% в 1981 до 12,7% в 2005 г. Схожая ситуация отмечена и в Российской Федерации.

В условиях увеличения популяции детей, родившихся незрелыми, большое значение приобретает накопление опыта по сохранению их здоровья и профилактике заболеваний: недоношенные дети наиболее подвержены риску развития инфекционной патологии, нарушений со стороны нервной системы, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, метаболическим расстройствам. У детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, часто встречаются остеопения и ретинопатия недоношенных, перивентрикулярная лейкомаляция, пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, ранняя анемия. Они имеют ряд как органических, так и функциональных особенностей, связанных с перенесенной гипоксией и нарушением внутриутробного питания в результате маточно-плацентарной дисфункции.

Общая заболеваемость преждевременно родившихся детей увеличивается обратно пропорционально гестационному возрасту. Клинический прогноз улучшается как с увеличением гестационного возраста, так и с повышением массы тела при рождении [12]. Успешное выживание детей, в т.ч. детей с экстремально низкой массой тела, помимо проведения лечебных мероприятий, во многом зависит от создания оптимальных внешних условий и адекватного питания [13].

Лабильность обменных процессов и морфофункциональная незрелость практически всех органов и систем у недоношенных детей чрезвычайно осложняют течение неонатального периода, обуславливают их высокую уязвимость к различным повреждающим факторам внешней среды, в т.ч. в условиях специализированных отделений интенсивной терапии и реанимации новорожденных и отделений для выхаживания недоношенных детей [14].

У этого контингента детей часто имеют место:

- генерализованные и тяжелые локализованные формы внутриутробных инфекций (18%) — сепсис, менингоэнцефалит, пневмония, гастроэнтероколит;
- локализованные инфекционные процессы средней степени тяжести (12%) — везикулоступулес, конъюнктивит, дакриоцистит, ринит, омфалит, вульвовагинит, локальные формы кандидоза;
- морфологические изменения центральной нервной системы и внутренних органов, обнаруженные при ультразвуковом исследовании, позволяют предположить перенесенную внутриутробную инфекцию (10%);
- гипоксические поражения центральной нервной системы разной степени выраженности (12%);
- задержка внутриутробного развития (12%).

У новорожденных из группы риска по развитию инфекционных заболеваний частота выделения представителей аэробной микрофлоры в мазках со слизистой оболочки носоглотки, кожи, ануса на момент рождения составляет от 40% у клинически здоровых новорожденных до 62% у детей с тяжелыми формами внутриутробной инфекции, что согласуется с данными других исследователей об ограниченной диагностической значимости этих возбудителей при внутриутробных инфекциях [15].

Присутствует статистически значимая зависимость между тяжелыми формами внутриутробных инфекций и выделением грамотрицательных энтеробактерий со слизистой оболочки зева и ануса.

Для тяжелых форм внутриутробной инфекции характерна высокая частота контаминации новорожденных

возбудителями инфекций, в т.ч. передающихся половым путем: вирусом простого герпеса — 43,6%, цитомегаловирусом — 58,2%, хламидиями — 41,8%, уреаплазмами — 52,7%, микоплазмами — 32,7%.

Сочетанное выделение антигенов вируса простого герпеса 1,2 и цитомегаловируса из пуповинной крови новорожденных и одновременно из других локусов в момент рождения является прогностическим и ранним диагностическим критерием тяжелых форм внутриутробной инфекции.

Лечение инфекционной патологии у новорожденных, особенно у глубоко недоношенных детей, должно включать противоинфекционные препараты в виде иммунопрепаратов (иммуноглобулин человеческий нормальный). Перспективным для этой категории детей, принимая во внимание уникальные противоинфекционные свойства биологически активного белка чЛф, является его применение в комплексе лечебных мероприятий.

ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА ДЕТЯМ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ

Распространенность острой и хронической недостаточности питания у детей, поступающих в стационары Европы и США, составляет 6–14%, в Турции она достигает 40%. Высока распространенность хронической недостаточности питания у детей с болезнями сердца (24–44%) и почек (63–64%) [15].

Наличие недостаточности питания у детей с хроническими заболеваниями тесно связано с иммунологической недостаточностью и негативно отражается на процессе лечения и выздоровления, увеличивая продолжительность госпитализации и затраты на лечение [16].

При недостаточности питания, особенно хронической, у детей раннего возраста возникают неспецифические дистрофические изменения, вызванные количественной или качественной недостаточностью пищевых веществ и энергии, либо значительным снижением пищевой толерантности. Они проявляются в форме общих метаболических расстройств, возникают одновременно во всех органах и тканях и приводят к нарушениям клеточной дифференцировки тканей.

Развитие недостаточности питания постепенно приводит к нарушению всех видов обмена. Первыми истощаются депо гликогена и жира, позднее усиливается распад белка, преимущественно в мышечной ткани; повышается утилизация аминокислот, которые активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на энергетические нужды. В дальнейшем снижается содержание короткоживущих белков крови (преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا и др.) и уменьшается концентрация альбумина и общего белка [17].

Нарушения метаболизма белка приводят к снижению эффективности иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся повреждением клеточных мембран, уменьшением секреции транспортных белков, внутриклеточным дефицитом энергии и нарушением транспорта микронутриентов. Снижается активность ферментов и секреция инсулина, а также инсулиноподобного фактора роста, падает инсулинорезистентность, нарушается синтез фибриногена и факторов свертывания крови.

Недостаточное питание и возникающий при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола и усилению процессов катаболизма. В условиях катаболической направленности обменных процессов

глюкоза как основной носитель энергии направляется преимущественно к мозгу, нарушается инсулинозависимый рост тканей, снижается масса тела и замедляется линейный рост.

Изменения, происходящие при недостаточности питания, не могут не затрагивать пищеварительную систему. Развивается атрофия слизистой оболочки кишечника, что сопровождается снижением ферментативной активности и ухудшением процессов переваривания и всасывания пищи. Нарушается моторика желудочно-кишечного тракта, страдают барьерная функция и местный иммунитет [18].

В исследованиях последних лет убедительно доказана связь недостаточности питания и воспалительных изменений в организме ребенка. Воспаление способствует деструкции скелетных мышц, обусловленной цитокин-опосредованным механизмом, ограничивает эффективность нутритивной поддержки.

Из маркеров воспаления в настоящее время у детей с недостаточностью питания используют С-реактивный белок, орозомукоид, α_1 -антитрипсин.

Иммунные маркеры недостаточности питания включают лимфопению, снижение соотношения CD4/CD8 и задержку тестов на гиперчувствительность (показатели клеточного иммунитета), а также снижение концентрации иммуноглобулинов как показателей гуморального иммунитета. Эти показатели имеют важное прогностическое значение, т.к. могут отражать возможность возникновения инфекционных осложнений на фоне иммунодефицита у детей с недостаточностью питания.

Представляется вполне обоснованным применение Лф в комплексной терапии при недостаточности питания с целью коррекции воспалительных изменений в организме ребенка и профилактики инфекционных заболеваний.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛАКТОФЕРРИНА У ДЕТЕЙ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В хирургической практике целесообразно использование чЛф для уменьшения выраженности острого воспалительного ответа, развившегося на фоне хирургического вмешательства, а также для профилактики инфекционных осложнений, особенно после полостных операций.

Это касается детей, страдающих органическими заболеваниями органов пищеварения (пороки развития, болезнь Гиршпрунга, атрезия желчевыводящих путей и пр.), которые ведут к серьезным изменениям процессов переваривания и всасывания нутриентов, поступающих в организм с пищей. Перенесенные хирургические вмешательства усугубляют имеющиеся нарушения. Наиболее тяжелые изменения отмечают у детей с синдромом короткой кишки, они сопровождаются кишечной недостаточностью.

Установлено, что около 50% больных с хирургической патологией, находящихся в стационаре, имеют высокий риск развития белково-энергетической недостаточности. По данным проведенного нами исследования, суммарно распространенность недостаточности питания у детей, поступающих в хирургическое отделение, составляет 40% (хроническая недостаточность питания отмечалась у 22,5%, острая — у 17,5% пациентов). В группе детей с острой недостаточностью питания у 57,1% она имела тяжелую степень [19].

Дети с недостаточностью питания, поступая в хирургический стационар, имеют заведомо низкие показатели роста и массы тела, изменения показателей иммунной

системы и другие изменения, вызванные недостатком пищевых веществ.

Нутритивная недостаточность и связанные с ней метаболические нарушения существенно осложняют предоперационную подготовку этих больных, снижают эффективность хирургического лечения и, что главное, оказывают отрицательное воздействие на течение послеоперационного периода, повышая процент осложнений и летальности, увеличивая сроки пребывания в стационаре, период реабилитации и расход дорогостоящих препаратов, снижая качество жизни пациентов.

Изучение гемодинамических, иммунологических, метаболических нарушений у больных, находящихся в критическом состоянии, показало, что независимо от их причины (травма, ожог, операция, сепсис и пр.) они протекают схоже и регулируются одними и теми же медиаторами. В ответ на стресс или травму у больного наблюдаются значительные изменения интенсивности обмена веществ [20].

С 1992 г. за воспалением, развивающимся в ответ на травматический стресс, закрепилось название «синдром глобального воспаления» (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). В условиях SIRS ускоряется катаболизм мышечной ткани.

Одним из важнейших факторов формирования полиорганного повреждения при критических состояниях является бурное развитие синдрома гиперметаболизма — гиперкатаболизма, вызванного медиаторами системного воспалительного ответа (цитокинами, эйкозаноидами, продуктами перекисного окисления). Активированные фагоциты высвобождают метаболически активные пептиды, что приводит к накоплению простагландина E_2 в головном мозге, печени, мышцах и жировой ткани, в результате чего начинается усиленный распад белка в мышцах, синтез в печени протеинов острой фазы, мобилизация жира [21].

Одновременно с метаболическими изменениями в организме наблюдается ишемия и атрофия слизистой оболочки кишечника. Именно поэтому поражение желудочно-кишечного тракта — наиболее часто встречающаяся органная дисфункция у детей при экстремальных состояниях.

Кишечник — орган, отвечающий за обеспечение организма нутриентами, выполняющий эндокринную, иммунную, метаболическую и барьерную функцию. Стенка кишечника богата лимфоидной тканью, которая взаимодействует с бактериальной флорой. При критических состояниях изменяется проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к транслокации бактерий и токсинов в систему лимфо- и гемоциркуляции [22].

ПРЕДПОСЫЛКИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛАКТОФЕРРИНА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ И КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Острые респираторные (ОРИ) и кишечные инфекции являются одними из самых распространенных инфекционных заболеваний в раннем детском возрасте.

На долю ОРИ приходится до 70–80% всей инфекционной заболеваемости. Цитопатические эффекты при вирусных инфекциях разнообразны, они определяются взаимодействием вируса и клетки, и сводятся к ее разрушению (цитолитический эффект), сосуществованию вируса и клетки без гибели последней (латентная и персистирующая инфекция) и трансформации клетки.

Вовлеченность организма в инфекционный процесс зависит от ряда обстоятельств: числа погибших клеток, токсичности вирусов и продуктов распада клеток,

от реакций организма, начиная от рефлекторных и заканчивая иммунными расстройствами [23].

Лихорадка является общим ответом организма на вирусную инфекцию, воспаление — это местная многокомпонентная реакция. При воспалении происходит инфильтрация макрофагами пораженных тканей, утилизация продуктов распада, репарация и регенерация. Одновременно развиваются реакции клеточного и гуморального иммунитета.

На ранних стадиях инфекции действуют неспецифические киллеры и антитела класса М. Затем вступают в действие основные факторы гуморального и клеточного иммунитета. Однако гораздо раньше, уже в первые часы после заражения, начинает действовать система интерферона, представляющая собой семейство секреторных белков, вырабатываемых клетками организма в ответ на вирусы и другие стимулы.

Интерферон активирует макрофаги, которые затем синтезируют интерферон γ , интерлейкины 1, 2, 4, 6, фактор некроза опухоли α , в результате чего макрофаги приобретают способность лизировать вирусинфицированные клетки. Интерферон γ является специализированным индуктором активации макрофагов, который способен вызывать экспрессию более 100 разных генов в геноме макрофага [24].

Средства лечения гриппа и других ОРИ можно разделить на этиотропные, патогенетические и симптоматические.

Приоритет отдают этиотропным противовирусным препаратам, действие которых направлено непосредственно на возбудителя инфекции. Все препараты этиотропного действия целесообразно рассматривать с учетом их точек приложения в цикле репродукции вирусов гриппа и других ОРИ.

Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа и ОРИ относится к базовой терапии и является общепризнанным мировым стандартом. Препараты оказывают прямое противовирусное действие, нарушая различные фазы репликативного цикла вирусов.

При ОРИ в организме ребенка происходят разнообразные иммунные сдвиги: развивается недостаточность функциональной активности фагоцитов, вторичный иммунодефицит по гиперсупрессорному типу, заключающийся в снижении численности основных субпопуляций Т лимфоцитов (Т хелперов/индукторов, Т супрессоров). Напротив, при острых кишечных инфекциях некоторые исследователи отмечают увеличение численности популяции цитотоксических Т лимфоцитов [25].

Несмотря на внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения, значительного снижения заболеваемости острыми кишечными инфекциями не наблюдается. При этом в раннем детском возрасте острые кишечные инфекции бактериальной этиологии часто сопровождаются осложнениями и характеризуются затяжным течением.

Как известно, большинство болеющих острыми кишечными инфекциями — дети в возрасте до 5 лет. Для данного возраста характерны наиболее значительные сдвиги в системе иммунитета, которые имеют четкую связь со степенью тяжести течения инфекционного процесса.

До сих пор отсутствует единое мнение о роли гуморального звена иммунной системы при острых кишечных инфекциях у детей. В остром периоде инфекции возможно как снижение содержания IgA и М, так и повышение концентрации IgM. Взаимодействие патогенных энтеро-

бактерий с клетками иммунной системы приводит к стимуляции секреции цитокинов, являющихся регуляторами их взаимодействия между собой [26].

В связи с вышеизложенным, учитывая данные о противовирусной и бактериальной активности Лф, перспективным представляется его использование в качестве дополнительного корректирующего средства при лечении ОРИ и кишечных инфекций у детей.

ОБОСНОВАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛАКТОФЕРРИНА У ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Сепсис — тяжелый генерализованный инфекционный процесс, вызванный патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Массивное поступление возбудителя инфекции в кровоток связано с нарушением тканевых барьеров. В качестве возбудителя сепсиса наиболее часто выступают стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка, протей, синегнойная и кишечная палочка. Постоянная или рецидивирующая, но длительно сохраняющаяся бактериемия и/или микробная токсемия — одно из наиболее значимых патогенетических звеньев сепсиса вне зависимости от этиологии патологического процесса.

При сепсисе важную роль играют особенности реагирования клеточных факторов врожденного иммунитета. Это неразрывно связано с воспалением как типовой адаптационной, а в определенных условиях — и патогенной реакцией.

В условиях сопутствующих сепсису бактериемии и микробной токсемии чрезмерно активируются клетки, обеспечивающие естественную резистентность организма к инфекционным возбудителям: запускаются механизмы противинфекционного иммунитета [27].

В результате неспецифической реакции организма на инфекцию при сепсисе может возникать и прогрессировать тяжелое патологическое состояние — полиорганная недостаточность, которая проявляется переходом дисфункции двух или более органов в их недостаточность. Основными причинами развития полиорганной недостаточности считают недостаточность специфических и неспецифических факторов иммунной защиты, нарушения белкового обмена, увеличение легочного сосудистого сопротивления с повышением давления в легочной артерии и перегрузкой правой половины сердца [28].

Характерно, что полиорганная недостаточность в своем течении всегда проходит стадию легочной недостаточности, затем к ней обычно присоединяется сердечная и почечная недостаточность, а в последующем — недостаточность системы гемостаза и общая депрессия иммунной системы.

В генезе этих нарушений большая роль принадлежит эффектам медиаторов, способных инициировать в клетках процессы некробиоза и апоптоза, а также факторам и механизмам иммунной аутоагрессии [29].

Выявляемая общая иммунодепрессия как компонент патогенеза полиорганной дисфункции позволяет предполагать эффективность заместительной иммунокоррекции и целесообразность включения иммуноактивных препаратов в состав средств комплексного лечения тяжелого сепсиса и септического шока. В связи с этим перспективным представляется использование в комплексном лечении детей с тяжелой генерализованной инфекцией и развившейся на ее фоне полиорганной недостаточностью природного биологически активного белка Лф для усиления противинфекционного иммунитета.

ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ

Внутрибольничная (нозокомиальная) инфекция (ВБИ) — это любое инфекционное заболевание (состояние), возникшее в лечебно-профилактическом учреждении. Инфекция считается внутрибольничной, если она отсутствовала у пациента до поступления в стационар даже в инкубационном периоде и появилась в его условиях или после выписки пациента в течение периода инкубации.

По данным официальной регистрации, частота возникновения ВБИ у новорожденных в России в 2005 г. составила 3,02 на 1000 родившихся живыми. Согласно данным статистики, нозокомиальные инфекции развиваются у 10–35,5% новорожденных.

Все ВБИ можно разделить на 2 группы в зависимости от пути инфицирования: эндо- и экзогенные инфекции.

При эндогенных инфекциях заражение связано с собственной (нормальной, постоянной) микрофлорой пациента или флорой, приобретенной в условиях лечебно-профилактического учреждения и длительно его колонизирующей. Примером может послужить возникновение инфекции в области хирургического вмешательства при попадании в рану микроорганизмов, заселяющих кожу пациента или его кишечник.

Экзогенные инфекции чаще всего связаны с реализацией естественных путей передачи (пищевой, водный, контактно-бытовой, воздушно-капельный, воздушно-пылевой и др.) [30].

Наибольшая частота ВБИ зарегистрирована у пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных, где она колеблется от 9,3 до 25,6%, а среди пациентов с массой тела менее 1500 г достигает 50%. Высокая частота ВБИ отражается на заболеваемости пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Частота встречаемости внутрибольничных инфекций в отделениях этого профиля в 10 раз выше, чем в других отделениях.

К развитию ВБИ может привести практически любой микроорганизм. В многоцентровых исследованиях, проведенных в США и странах Европы, показали, что за последние 20 лет произошли изменения в частоте, локализации и распределении этиологических факторов нозокомиальных инфекций. На первое место по частоте встречаемости вышли внутрибольничные пневмонии, а наиболее распространенным этиологическим фактором во всем мире стали коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, кишечная и синегнойная палочка, клебсиеллы, энтеробактерии и грибы рода *Candida*.

ВБИ обусловлены комплексом причин, поэтому, сравнивая заболеваемость, следует учитывать внутренние и внешние факторы риска.

Внутренние факторы риска связаны с состоянием пациента. Так, для новорожденных в первую очередь это масса тела при рождении. Риск возникновения клинически выраженных форм госпитальных инфекций прямо пропорционально увеличивается со снижением массы тела при рождении.

К внешним факторам риска относят факторы, связанные с лечебно-диагностическим процессом (инвазивные манипуляции, искусственная вентиляция легких, катетеризация вен, парентеральное питание).

Присоединение ВБИ к основному заболеванию увеличивает затраты на выхаживание новорожденных, негативно сказывается на результатах оперативного лечения, увеличивает послеоперационную летальность, увеличивает длительность пребывания больного в стационаре.

Новорожденным с симптомами внутриутробной инфекции рано назначают антибактериальную терапию, а для профилактики кандидоза используют флуконазол. Также с учетом иммунного статуса и особенностей интерфероногенеза в схему лечения включают внутривенные иммуноглобулины и препараты интерферона [31].

В то же время любая антибактериальная терапия способствует селекции высокорезистентных штаммов, которые в последующем могут стать причиной нозокомиальной инфекции.

Этиопатогенетическая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных требует комплексного подхода с учетом иммунологической реактивности организма новорожденного, в особенности незрелого недоношенного ребенка.

Основой профилактики возникновения ВБИ является инфекционный контроль в каждом детском стационаре, который определяется как система эффективных организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения госпитальных инфекций, базирующаяся на результатах эпидемиологической диагностики. При этом программа инфекционного контроля в каждом конкретном лечебно-профилактическом учреждении должна быть адаптирована к особенностям и нуждам данного учреждения [32].

Поиски профилактических мер, предупреждающих развитие ВБИ, ведутся практически во всех странах мира. Одной из инновационных находок является использование многофункционального белка чЛФ с его антимикробной, противовирусной, противогрибковой и противопаразитарной активностью, способностью стимулировать естественный иммунитет, обладающего синергизмом действия с другими антимикробными пептидами, в частности лизоцимом и секреторным ингибитором лейкопротеазы.

Промышленное производство пищевых продуктов и лекарственных средств на основе чЛФ женского молока практически неосуществимо ввиду невозможности получения женского грудного молока в больших масштабах.

Эффективный выход был найден при использовании лактоферрина коровьего молока (бЛФ), который так же, как и лактоферрин человека, обладает бактерицидными свойствами [33].

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность Лф, выделенного из коровьего молока, в России его использование в лечебной практике не получило широкого распространения.

Известно, что по набору аминокислот чЛФ и бЛФ совпадают лишь на 67%. Различия в первичной структуре бЛФ и чЛФ обуславливают формирование разной вторичной и третичной структуры этих белков, что может определять их функциональные особенности. Найдены различия в строении рецепторов различных органов и тканей человека к чЛФ и бЛФ [34, 35].

Образующиеся при расщеплении бЛФ и чЛФ лактоферрицины также различны как по аминокислотному составу, так и по биологической активности [36].

Таким образом, реализация биологической активности бЛФ *in vitro* и в организме человека может существенно различаться от эффекта чЛФ, который при проявлении своих защитных функций вступает во взаимодействие с другими бактерицидными белками человека.

Иммунологи справедливо полагают, что вследствие ксеногенности бЛФ по отношению к чЛФ его биологическая безопасность ограничена, тогда как чЛФ приемлем и в составе инъекционных лекарственных средств [37].

Исследования российских ученых, занимающихся проблемой Лф, в основном были направлены на изучение и медицинское использование данного белка, выделенного из женского молока. При этом были получены положительные клинические результаты [38, 39].

В рамках Союзного государства (Россия/Беларусь) была разработана специализированная программа: «Биотехнология получения рекомбинантного лактоферрина человека».

Рекомбинантный лактоферрин человека (рчЛФ) к настоящему времени получен в различных системах: растениях, микроскопических грибах, с использованием молочных животных [40–43].

чЛФ гликозилирован, поэтому лучшими его продуцентами являются млекопитающие, в клетках которых имеет соответствующий механизм гликозилирования.

В Институте биологии гена РАН на основе использования имеющихся теоретических разработок были созданы генные конструкции, обеспечивающие продукцию рчЛФ с молоком генно-инженерных животных.

В качестве промышленных продуцентов с молоком рчЛФ были выбраны козы, поскольку они имеют короткий репродуктивный период и относительно высокий уровень молочной продуктивности, достигающей у племенных особей более 1000 л за лактацию. Продукция рчЛФ с молоком коз составила до 10 г/л [44–46]. Важно отметить, что козы не имеют общих с человеком заболеваний.

Полученный рчЛФ был назван «Концентрат сывороточный белковый «Лактоферрин человека из молока животных продуцентов», ТУ 92223-011-00244660-11, сертификат соответствия РФ на серийный выпуск продукции № С-РУ.АГ37.В.30548.

Согласно данным проведенных исследований, как по физико-химическим параметрам, так и по биологической активности рчЛФ, выделенный из молока коз-продуцентов, соответствовал природному белку чЛФ. При создании генных конструкций не были использованы какие-либо последовательности ДНК, которые могли бы впоследствии оказаться вредными для человека, поэтому ни в молоке животных-продуцентов, ни в рчЛФ не было обнаружено генетически модифицированных элементов (ФБУ «РОСТЕСТ-Москва», испытательная лаборатория по определению генетически модифицированных источников). Протокол испытаний от 02.12.2011 г. образцов № 68 «Концентрата сывороточного белкового «Лактоферрин человека из молока животных-продуцентов» — ТУ 92223-011-00244660-11, и № 69 «Молоко козье сырое, полученное от животных-продуцентов» — ТУ 9811-044-0441187-2011.

В многочисленных экспериментах, выполненных на приматах и лабораторных животных (мышях и крысах), проведенных в ведущих российских медицинских научно-исследовательских институтах и центрах, сертифицированных для проведения доклинических исследований, была установлена биологическая безвредность рчЛФ.

В исследованиях, выполненных в Институте биологии гена РАН и ГИЦ «Институт иммунологии», экспериментально на изолятах микроорганизмов, взятых из носоглотки пациентов разного возраста с различными хроническими воспалительными процессами (частыми простудными заболеваниями, герпетическими поражениями, длительным субфебрилитетом, дисбактериозом слизистых оболочек и характерными признаками сниженного иммунитета), было показано выраженное антимикробное и иммуностимулирующее действие рчЛФ.

На основе выделенного рчЛФ был создан «Концентрат на основе сухого Неолактоферрина для приготовления

Таблица. Выбор оптимального способа введения лактоферрина человека в питание детей в зависимости от возраста и состояния здоровья

Возраст	Способ введения				
	Непосредственный прием перед едой в виде разведенного в воде порошка	В качестве добавки в:			
		Специализированные смеси для недоношенных детей	Адаптированные молочные смеси	Специализированные продукты энтерального питания	Натуральные молочные продукты
Недоношенные и маловесные дети	+	+	+	+	-
Дети первого года жизни на смешанном и искусственном вскармливании: <ul style="list-style-type: none">здоровыебольные	+	-	+	-	+
	+	+	+	+	+
Дети 1–3 лет <ul style="list-style-type: none">здоровыебольные	+			-	+
	+			+	+
Персонал детских стационаров	+	-	-	-	+

напитков» (Декларация о соответствии от 23 декабря 2013 г., ТС № RU Д-РУ.АГ92.В.00678).

Таким образом, исходя из представлений о функциональных свойствах Лф, анализа данных современной литературы, касающихся эффективности его применения в детском возрасте, можно считать, что данный многофункциональный иммуногенный белок необходим для профилактики инфекций у недоношенных и новорожденных детей и включения в комплексное лечение тяжелобольных и ослабленных детей раннего возраста с соматической, инфекционной и хирургической патологией, профилактики нозокомиальных инфекций в детских стационарах различного профиля.

В чЛФ могут нуждаться:

- недоношенные дети, пребывающие в отделениях неонатологии;
- новорожденные и дети грудного возраста, длительно находящиеся на лечении в стационаре;
- дети грудного возраста, получающие искусственное вскармливание;
- дети грудного возраста, временно отлученные от груди;
- ослабленные и часто болеющие дети грудного и раннего возраста;
- дети грудного и раннего возраста со сниженным нутритивным статусом;

- дети грудного и раннего возраста в восстановительный период после перенесенных тяжелых респираторных вирусных и кишечных инфекций;
- дети грудного и раннего возраста в восстановительный период после перенесенных травм, ожоговой болезни, хирургических вмешательств и др.;
- дети грудного и раннего возраста с гнойно-септическими заболеваниями.

Как и другие природные нутрицевтики, чЛФ возможно использовать в двух вариантах:

- в виде разведенного в воде порошка, используя непосредственно перед едой;
- для обогащения молочных продуктов детского питания (детские молочные смеси, молоко, йогурты, кефир и др.; табл.).

Перспективным можно также считать введение чЛФ в состав детских молочных смесей и специализированных продуктов промышленного выпуска, что гарантирует микробиологическую безопасность продукта и точную дозировку этого бактерицидного белка. Такие обогащенные продукты (в зависимости от концентрации введенного чЛФ) обретают свойства функциональных продуктов питания, способных оказывать лечебное и лечебно-профилактическое воздействие на состояние здоровья ребенка.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

1. Steijns J. M., van Hooijdonk A. C. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Brit. J. Nutr.* 2000; 84 (Suppl. 1): 11–17.

2. Teng C. T. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview. *Biochem. Cell Biol.* 2002; 80: 7–16.

3. Vorland L. H. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS.* 1999; 107 (11): 971–981.

4. Ward P. P., Lo J. Y., Duke M., May G. S., Headon D. R., Conneely O. M. Production of biologically active recombinant human lactoferrin in *Aspergillus oryzae*. *Biotechnology (New York).* 1992; 10 (7): 784–789.

5. Nappi C., Tommaselli G. A., Morra I., Massaro M., Formisano C., Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009; 88: 1031–1035.

6. Nikawa H., Samarayanake L. P., Tenovuo J., Pang K. M., Hamada T. The fungicidal effect of human lactoferrin on *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Arch. Oral Biol.* 1993; 38: 1057–1063.

7. Farnaud S., Evans R. W. Lactoferrin — a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol. Immunol.* 2003; 40 (7): 395–405.

8. Tomita M., Wakabayashi H., Shin K., Yamauchi K., Yaeshima T., Iwatsuki K. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie.* 2009; 91 (1): 52–57.

9. Flores-Villasenor H., Canizalez-Roman A., Reyes-Lopez M., Nazmi K., de la Garza M., Zazueta-Beltran J., Leon-Sicairens N., Bolscher J. G. Bactericidal effect of bovine lactoferrin, LFcin, LFampin and Lfchimera on antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Biometals*. 2010; 23 (3): 569–578.
10. Adlerova L., Bartoskova A., Faldyna M. Lactoferrin: a review. *Veterinarni Medicina*. 2008; 53 (9): 457–468.
11. Cornish J., Palmano K., Callon K. E., Watson M., Lin J. M., Valenti P., Naot D., Grey A. B., Reid I. R. Lactoferrin and bone; structure-activity relationships. *Biochem. Cell Biol.* 2006; 84: 297–302.
12. *Rukovodstvo po neonatologii*. Pod red. G. V. Yatsyk [Guidelines in Neonatology. Edited by G. V. Yatsyk]. Moscow, 2004. 334 p.
13. Skvortsova V. A., Borovik T. E., Lukoyanova O. L., Gribakin S. G., Andreeva A. V. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2005; 4 (2): 80–84.
14. Korneva M. Yu., Korovina N. A., Zaplatnikov A. L., Shipulina O. Yu., Naumenko L. L. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii — Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2005; 2: 48–52.
15. Joosten K. F., Hulst J. M. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20 (5): 590–596.
16. de Onis M., Monteiro C., Akre J., Glugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull. World Health Organ.* 1993; 71 (6): 703–712.
17. Jensen G. L. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2006; 30 (5): 453–463.
18. Calder P. C., Krauss-Etschmann S., de Jong E. C. et al. Early nutrition and immunity — progress and perspectives. *Brit. J. Nutr.* 2006; 96 (4): 774–790.
19. Zvonkova N., Borovik T., Stepanova T., Kirgizov I. The prevalence of under-nutrition in hospitalized children with surgical pathology. *London*. 2013. 207 p.
20. Erpuleva Yu. V. *Effektivnost' nutritivnoi podderzhki u detei v kriticheskikh sostoyaniyakh*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Effectiveness of Nutritional Support for Children in Critical Conditions. Author's abstract]. Moscow, 2006. 46 p.
21. Lekmanov A. U., Erpuleva Yu. V. *Anesteziol. i reanimatol. — Anesthesiology and intensive care*. 2006; 1: 74–77.
22. Lekmanov A. U., Erpuleva Yu. V., Soshkina V. V. *Anesteziologiya i reanimatologiya — Anesthesiology and intensive care*. 2006; 6: 24–26.
23. Karyaeva S. K., Brin V. B., Kaloeva Z. D., Dzilikhova K. M., Dzgoeva M. G. *Kubanskii nauch. med. vestn. — Kuban scientific medical bulletin*. 2009; 6: 114–117.
24. Sologub T. V., Ledvanov M. Yu., Malyi V. P., Stukova N. Yu., Romantsov M. G., Bizenkova M. N., Polyakova T. D. *Usp. sovr. estestvoznaniya — Achievements of modern natural science*. 2009; 12: 29–33.
25. Uchaikin V. F., Fel'diks L. I., Legkova T. P., Kladova O. V., Bazanova A. S., Butakova E. P., Zamakhina E. V. *Detskii infektsii — Child infections*. 2009; 2: 15–19.
26. Mazankova L. N., Il'ina N. O. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2007; 2: 4–10.
27. Kozlov V. K. *Klin. immunol., allergol., infektol. — Clinical immunology, allergology and infectology*. 2008; 6 (17): 16–22.
28. Danilov I. A., Ovechkin A. M. *Obshch. reanimatol. — General critical care medicine*. 2011; 7 (6): 66–71.
29. Lazanovich V. A., Smirnov G. A., Ishchenko V. N. *Byull. Vost.-Sib. NTs SO RAMN — Bulletin of East-Siberian Scientific Center of RAMS*. 2006; 5: 115–118.
30. Osipova V. L., Zagretidinova Z. M., Ignatova O. A. *Vnutribol'nichnaya infektsiya [Nosocomial Infection]*. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 256 p.
31. Rooz R. *Neonatologiya. Prakt. rekomendats. Per. s nemetskogo [Neonatology. Practical Recommendations. Translated from German]*. Moscow, Med. literatura, 2011. 592 p.
32. *Sovremennye aspekty organizatsii neonatal'noi pomoshchi. Pod red. D. O. Ivanova, Yu. V. Petrenko [Modern Aspects of the Organization of Neonatal Care. Edited by D. O. Ivanov, Yu. V. Petrenko]*. St. Peteresburg, Inform-Navigator, 2011. pp. 179–219.
33. Tursi A., Elisei W., Brandimarte G., Giorgetti G. M., Modeo M. E., Aiello F. Effect of lactoferrin supplementation on the effectiveness and tolerability of a 7-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13 (4): 187–190.
34. Manzoni P., Rinaldi M., Cattani S., Pugni L., Romeo M. G., Messner H., Stolfi I., Decembrino L., Laforgia N., Vagnarelli F., Memo L., Bordignon L., Saia O., Maule M., Gallo E., Mostert M., Magnani C., Quercia M., Bollani L., Pedicino R., Renzullo L., Betta P., Mosca F., Ferrari F., Magaldi R., Stronati M., Farina D. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302 (13): 1421–1428.
35. Shimazaki K., Kawaguchi A., Sato T., Ueda Y., Tomimura T., Shimamura S. Analysis of human and bovine milk lactoferrins by Rotofor and chromatofocusing. *Int. J. Biochem.* 1993; 25: 1653–1658.
36. Rodrigues L., Teixeira J., Schmitt F., Paulsson M., Mansson H. L. Lactoferrin and cancer disease prevention. *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* 2009; 49 (3): 203–217.
37. Sokolov A. B., Pulina M. O., Kristiyan A. V., Zakharova E. T., Runova O. L., Vasil'ev V. B., Gurskii Ya. G., Minashkin M. M., Krasnov A. N., Kadulin S. G., Ermolkevich T. G., Gol'dman I. L., Sadchikova E. R. *Doklady AN — Reports of AS*. 2006; 411 (2): 1–3.
38. Sokolov A. V., Pulina M. O., Zakharova E. T., Susorova A. S., Runova O. L., Kolodkin N. I., Vasil'ev V. B. *Biokhimiya — Biochemistry*. 2006; 71 (2): 208–215.
39. Deikin A. V., Ermolkevich T. G., Gurskii Ya. G., Krasnov A. N., Georgieva S. G., Kuznetsov S. L., Derevyanko V. G., Novikova N. I., Murashev A. N., Gol'dman I. L., Sadchikova E. R. *Doklady AN — Reports of AS*. 2009; 427 (4): 545–548.
40. Suzuki Y. A., Kelleher S. L., Yalda D., Wu L., Huang J., Huang N., Lonnerdal B. Expression, characterization, and biologic activity of recombinant human lactoferrin in rice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 36 (2): 190–199.
41. van Berkel P. H., Welling M. M., Geerts M., van Veen H. A., Ravensbergen B., Salaheddine M., Pauwels E. K., Pieper F., Nuijens J. H., Nibbering P. H. Large scale production of recombinant human lactoferrin in the milk of transgenic cows. *Nat. Biotechnol.* 2002; 20 (5): 484–487.
42. Goldman I., Chernousov A., Sadchikova E. Application potential of recombinant human lactoferrin in antibiotic-resistant infection control. Recent advances in clinical medicine. *Proceed. Int. Conf. Med. Pharmacol.* 2010; 315–321. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890991/#R49>
43. Bai Q., Zhang Y., Wang Y., Luo J., Li Y., Huang Y., Ma R., Su Z. Purification and characterization of recombinant human lactoferrin expressed in a cattle mammary bioreactor. *Sheng. Wu Gong. Cheng. Xue Bao*. 2010; 26 (11): 1576–1583.
44. Gol'dman I. L., Kadulin S. G., Razin S. V. *Genetika — Genetics*. 2002; 38: 5–21.
45. Han Z. S., Li Q. W., Zhang Z. Y., Xiao B., Gao D. W., Wu S. Y., Li J., Zhao H. W., Jiang Z. L., Hu J. H. High-level expression of human lactoferrin in the milk of goats by using replication-defective adenoviral vectors. *Protein Expr. Purif.* 2007; 53 (1): 225–231.
46. Drackova M., Borkovcova I., Janstova B., Naisierova M., Pridalova H., Navratilova P., Vorlova L. Determination of lactoferrin in goat milk by HPLC method. *Czech J. Food Sci.* 2009; 27: 102–104.