

**РЕКОНСТРУКТИВНОЕ ИММУНОМОДУЛИРОВАНИЕ, ПОД
ВЛИЯНИЕМ ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА, КОЛИЧЕСТВА И
ФЕНОТИПА СУБПОПУЛЯЦИЙ CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ И
CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У
ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ,
АССОЦИИРОВАНО С ПОЗИТИВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**

Нестерова И. В.^{1, 2},
Чудилова Г. А.¹,
Сафонцева А. Д.¹,
Чапурина В. Н.¹,
Лягуша Д. Э.³,
Барова Н. К.^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия.

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, Россия.

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия.

RECONSTRUCTIVE IMMUNOMODULATION, UNDER THE INFLUENCE OF THYMIC HEXAPEPTIDE, OF THE NUMBER AND PHENOTYPE OF SUBSETS CD16⁺CD62L⁺CD11B⁺CD63⁻ AND CD16⁺CD62L⁺CD11B⁺CD63⁺ OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA, IS ASSOCIATED WITH POSITIVE CLINICAL EFFICACY

Nesterova I. V. ^{a, b},
Chudilova G. A. ^a,
Safontseva A. D. ^a,
Chapurina V. N. ^a,
Lyagusha D. E. ^c,
Barova N. K. ^{a, c}

^a Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia.

^b Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation.

^c Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia.

Резюме

Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) являются решающими факторами в развитии и прогрессировании нетипично протекающих гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе острой деструктивной пневмонии (ОДП) у детей. Включение в комплексное лечение иммунокорригирующей терапии, способствующей восстановлению функций НГ, является перспективным.

Цель: на базе уточнения особенностей дефектного функционирования НГ, связанных с изменением соотношения и фенотипа субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ НГ детей с ОДП, оценить клинико-иммунологическую эффективность применения в комплексном послеоперационном лечении иммуномодулирующей терапии с использованием фармпрепарата, действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид.

Материалы и методы. Исследованы дети 2-4 лет: с диагнозом ОДП ($n=21$) – группа исследования (ГИ) до комплексного лечения и группа после лечения (ГИ1) с включением гексапептида (фпГП), 20 условно-здоровых детей – группа сравнения (ГС), 20 детей с ОДП – архивная группа сравнения (аГС). Функции НГ оценивали по содержанию субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ (FC500, «Beckman Coulter»), показателям, характеризующим фагоцитоз (%ФАН, ФЧ, ФИ, %П, ИП), активность NADPH-оксидаз (%ФПК, СЦИ) в NBT-тесте.

Результаты. Установлено, что при ОДП у иммунокомпрометированных детей происходит трансформация фенотипа физиологической субпопуляции на $CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63^-$ НГ с неполноценными иммунными свойствами, увеличение в 3 раза содержания НГ субпопуляции с гиперактивированным фенотипом $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright}$ ($p<0,05$), дефектом фагоцитарной функции, но повышением оксидазной активности ($p_{1,2}<0,05$). После комплексного лечения с включением фпГП отмечалась нормализация эффекторных функций НГ, ассоциированная с ремоделированием фенотипов и восстановлением соотношения субпопуляций. Выявлена позитивная клиническая динамика, относительно аГС, получавших традиционное лечение: высокая величина эффекта снижения длительности лихорадки ($|\delta|=0,98$), дыхательной недостаточности ($|\delta|=0,99$), более быстрая регрессия плеврального выпота ($|\delta|=0,96$) и раннее удаление дренажей ($|\delta|=1,00$).

Закключение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной позитивной клинико-иммунологической эффективности применения фпГП в комплексном лечении детей с ОДП.

Ключевые слова: дети, острая деструктивная пневмония, гексапептид, нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, эффекторные функции, иммунотерапия.

Abstract

Dysfunctions of neutrophilic granulocytes (NG) are decisive factors in the development and progression of atypical purulent-inflammatory diseases, including acute destructive pneumonia (ADP) in children. Inclusion of immunocorrective therapy in complex treatment, which promotes the restoration of NG functions, is promising.

Objective: based on clarification of the features of defective functioning of NG associated with changes in the ratio and phenotype of the $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ NG and $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ NG subsets in children with ADP, to evaluate the clinical and immunological effectiveness of the use of immunomodulatory therapy in complex postoperative treatment using a pharmaceutical drug, the active substance of which is a synthetic thymic hexapeptide. **Materials and methods:** The study involved children aged 2-4 years: with a diagnosis of ADP (n=21) – the study group (SG) before complex treatment and the group after treatment (SG1) with the inclusion of hexapeptide (pdHP), 20 conditionally healthy children – the comparison group (CG), 20 children with ADP – the archival comparison group (aCG). The functions of NG were assessed by the content of $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ and $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ subsets (FC500, Beckman Coulter), indicators characterizing phagocytosis (%PAN, PN, PI, %D, ID), NADPH oxidase activity (%PPC, MCI) in the NBT test.

Results. It was established that there are a transformation of the phenotype of the physiological subset to $CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63^-$ NG with defective immune properties, a 3-fold increase in the content of NG subset with a hyperactivated phenotype $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright}$ ($p<0.05$), a defect in phagocytic function, but increased oxidase activity ($p_{1.2}<0.05$) in immunocompromised children with ADP. After complex treatment with the inclusion of pdHP, normalization of NG effector functions associated with phenotype remodeling and restoration of the subpopulation ratio was observed. Positive clinical dynamics were revealed, relative to aCG receiving traditional treatment: a large effect size of reducing the duration of fever ($|\delta|=0.98$), respiratory failure ($|\delta|=0.99$), more rapid regression of pleural effusion ($|\delta|=0.96$) and early removal of drains ($|\delta|=1.00$).

Conclusion. The obtained results indicate a pronounced positive clinical and immunological effectiveness of the use of pdHP in the complex treatment of children with ADP.

Keywords: children, acute destructive pneumonia, hexapeptide, neutrophilic granulocytes, subsets, effector functions, immunotherapy.

1 Введение

Научные исследования, проведенные в последнее десятилетие, составляют большую базу новых убедительных данных, подтверждающих важную роль мультивариантных дефектов, функционирующих нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в иммунопатогенезе нетипично протекающих инфекционно-воспалительных, в том числе гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [1]. НГ проявляют мощные антимикробные функции, включая фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, **цитокинов**, трансмембранную дегрануляцию и высвобождение нейтрофильных **внеклеточных ловушек (NET)** [5, 11]. В настоящее время бесспорным является фенотипическая пластичность НГ, которой обусловлена различная функциональная активность клеток, напрямую зависящая от количества и плотности экспрессии таких мембранных маркеров, как CD11b, CD16, CD32, CD64, CD62L [9, 14].

Иммунофенотипирование позволяет оценить взаимосвязь эффекторного функционального потенциала НГ с плотностью экспрессии поверхностных мембранных рецепторов и поляризацией фенотипа субпопуляций НГ в ответ на индуцирующие сигналы при ГВЗ [5]. Различные субпопуляции НГ способны оказывать как позитивное влияние на течение инфекционно-воспалительного процесса – способствовать его регрессии, так и обладать негативным супрессирующим влиянием на иммунную систему (ИС), что приводит к утяжелению гнойно-воспалительных процессов, или к возникновению рецидивирующих нетипично протекающих ГВЗ, не поддающихся традиционному лечению, предусмотренному клиническими рекомендациями [6, 13].

Внебольничная пневмония является одной из ведущих тяжелых инфекций у детей, особенно среди детей в возрасте до пяти лет, вызывая в глобальном масштабе 14 % летальных исходов в этой возрастной группе [12]. Легочные, легочно-плевральные и системные осложнения развиваются у 7–10% заболевшим [7]. Острая деструктивная пневмония (ОДП) является одним из вариантов осложнения внебольничной пневмонии, при котором патологический процесс характеризуется некрозом с последующим гнойным расплавлением легочной ткани и может быть вызван различными штаммами микроорганизмов [2, 7]. Несмотря на использование современных методов диагностики, антибиотиков широкого спектра действия на старте терапии и различных хирургических пособий, частота гнойно-деструктивных осложнений остается высокой [2].

Важным фактором развития, усиления тяжести течения, распространенности гнойно-септического процесса являются дефекты функционирования ИС и, в первую очередь, НГ [6]. При наличии уже имеющихся дисфункций ИС у детей с ОДП оперативные вмешательства, стресс, воздействие высокоинтенсивной антибиотикотерапии часто приводят к усугублению иммунопатологических состояний [3, 8].

Несмотря на большое количество различных методов лечения ОДП у детей сохраняется необходимость разработки адекватного, патогенетически обоснованного подхода к терапии, сочетающего в себе как хирургические, так и консервативные методы лечения, направленные на полную элиминацию возбудителя, удаление токсических веществ, купирование дыхательных расстройств и коррекцию дефектов ИС. В этой связи перспективным направлением является иммунокорригирующая терапия с помощью иммуномодуляторов, способствующая восстановлению функций НГ и ИС в целом [8].

Цель исследования: на базе уточнения особенностей дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов, связанных с изменением соотношения и фенотипа субпопуляций $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ НГ детей с острыми деструктивными пневмониями, оценить клинико-иммунологическую эффективность применения в комплексном послеоперационном лечении иммуномодулирующей терапии с использованием фармпрепарата, действующей субстанции которого является синтетический тимический гексапептид.

2 Материалы и методы

В группу исследования вошли дети 2-4 лет: с диагнозом ОДП (n=21, 11 мальчиков и 10 девочек) – группа исследования (ГИ), 20 условно-здоровых детей (10 мальчиков и 10 девочек) - группа сравнения (ГС). Критерии включения в ГИ: клинические признаки вторичного иммунодефицита (острые респираторные вирусные инфекции более 10 раз в год, длительностью более 2 недель, которые часто осложнялись присоединением острой или обострением хронической бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов). У всех детей отмечалось снижение чувствительности к проводимой стандартной антибактериальной терапии. Для подтверждения клинической эффективности использования фармпрепарата гексапептид в комплексном лечении детей с ОДП были использованы данные ретроспективного анализа показателей детей, находившихся на традиционном лечении - архивная группа сравнения (n=20, аГС).

Детям ГИ с ОДП с 1-х суток послеоперационного периода в комплексную терапию, был включен фармпрепарат Имунофан, с действующим веществом – аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин диацетат (гексапептид, фпГП), разрешённый к применению у детей с 2-летнего возраста в лечении вторичных иммунодефицитов, что и явилось основанием для использования его в данном исследовании.

Препарат обладает иммунорегулирующим влиянием на дефектно-функционирующую ИС, восстанавливая активность Т-лимфоцитов, количество и активность НГ, уровни sIgA и специфических противовирусных и противобактериальных антител [15], а также оказывает детоксикационные и гепатопротективные эффекты, обеспечивает инактивацию свободно-радикальных и перекисных соединений [4].

Оценка эффективности иммунотропной терапии фпГП в до и после лечения (ГИ и ГИ1, соответственно) оценивали содержание НГ «субпопуляций CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺, отражающие способность НГ к роллингу, хемотаксису и активации микробицидного арсенала; плотность экспрессии поверхностных мембранных рецепторов CD62L (селектин L, LAM), CD16 (FcγRIII), CD63 (тетраспанин LAMP-3), CD11b (Mac-1, CR3A) по значению иммунофлуоресценции (MFI) (Cytometer FC 500, «Beckman Coulter», США)». Эффекторные функции НГ оценивали по показателям: «%ФАН - активно фагоцитирующих НГ, ФЧ, ФИ характеризующие процесс захвата *St.aureus*, с учетом завершенности фагоцитарного акта (%П, ИП). NADPH-оксидазную активность в NBT-тесте (спонтанном и стимулированном *St.aureus*) по доле формазан-позитивных НГ (%ФПК) и среднему цитохимическому индексу (СЦИ). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России».

Для статистической обработки данных применена программа «IBM SPSS Statistic 20». «Нормальность распределения данных в исследуемых выборочных совокупностях оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, статистическая значимость различий между независимыми выборками устанавливалась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты отражены медианой (Me) и квартильным диапазоном (Q1; Q3). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для корректировки значения p с учетом множественных сравнений применялась поправка Холма-Бонферрони. Для определения размера эффекта рассчитывалось значение дельты Клиффа».

3 Результаты и обсуждение

Анализ иммунологических показателей детей ГИ выявил повышение общего количества лейкоцитов до $13,3 (9,9; 16,0) \times 10^9/\text{л}$ относительно $6,3 (5,7; 7,0) \times 10^9/\text{л}$ в ГС ($p < 0,05$), увеличение количества НГ до $56,0 (49,0; 66,0)\%$ и доли палочкоядерных форм (ПЯЛ) – $7,5 (4,0; 9,5)\%$, относительно $44,3 (39,9; 47,3)\%$, ПЯЛ – $2,0 (1,0; 3,0)\%$ в ГС ($p_{1,2} < 0,05$).

Фенотипирование в ПК НГ у детей ГС и ГИ выявило две субпопуляций НГ – CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ характеризующиеся разным уровнем экспрессии рецепторов по MFI.

Так в ГС доля субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ НГ составила $94,9 (93,5; 96,8)\%$, а CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ – $3,5 (1,5; 4,5)\%$. Данные субпопуляции имели схожую плотность экспрессии CD16 и CD11b рецепторов ($p_{1,2} > 0,05$). Тем не менее субпопуляция CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺, экспрессирующая CD63 с плотностью по MFI $2,2 (1,7; 3,2)$ характеризовалась более низким уровнем молекул CD62L – $4,5 (3,5; 6,8)$ против $7,1 (6,4; 9,3)$ ($p > 0,05$) (табл.1).

В ГИ при ОДП отмечено снижение в ПК количества НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ до $88,6 (83,5; 91,0)\%$ ($p < 0,05$) относительно ГС и изменение их фенотипа: уменьшение плотности экспрессии CD16 – $83,4 (63,2;$

104,0) ($p<0,05$) и CD62L до 5,8 (4,5; 6,2) ($p<0,05$) и повышение MFI CD11b ($p<0,05$) относительно ГС. Такая трансформация фенотипа НГ из CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63⁻ НГ который характерен для функционально-зрелых клеток на CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63⁻, описанный в литературе для НГ с неполноценными иммунными свойствами, свойствами [9, 10]. Помимо этого наблюдалось увеличение в 3 раза содержания НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ ($p<0,05$) относительно ГС с фенотипом отражающем активацию клетки - CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright} который отличался усилением экспрессии в 1,7 раза CD11b и в 1,6 раза CD63 рецепторов (табл. 1).

Изменения соотношения субпопуляционного состава и их фенотипов НГ в ГИ сопровождалось снижением фагоцитарной функции. Установлено незначительное повышение %ФАН до 59,0 (50,0; 64,0)% относительно показателей в ГС (55,8 (54,8; 58,8)%, $p>0,05$), снижение значений ФЧ – 2,8 (2,6; 2,9) относительно 4,0 (3,7; 4,3) ($p<0,05$) и ФИ 1,8 (1,4; 1,9) относительно 2,5 (1,8; 3,3) в ГС ($p>0,05$), отражающих процессы захвата, а также переваривающей способности: %П – 44,2 (39,4; 49,0)% относительно 60,0 (57,9; 62,9)% и ИП - 0,8 (0,6; 0,9) относительно 1,3 (1,2; 1,4) в ГС ($p_{1,2}<0,05$). Вместе с тем, в ГИ регистрировалось повышение NADPH-оксидазной активности как в NBT спонтанном, так и в NBT стимулированном тесте (%ФПКсп - 6,0 (5,5; 14,0)% относительно 3,5 (3,0; 4,0)% в ГС, СЦИсп – 0,15 (0,1; 0,3) относительно 0,07 (0,01; 0,08) в ГС; $p_{1,2}<0,05$); %ФПКст – 15,5 (7,0; 19,9)% относительно 4,5 (4,0; 8,0)% в ГС, СЦИст – 0,6 (0,22; 1,0) относительно 0,17 (0,1; 0,2) в ГС) ($p_1<0,05$, $p_2>0,05$).

Учитывая установленные дефекты в системе НГ: изменения количественного соотношения и фенотипа, изучаемых субпопуляций ассоциированные со снижением миграционных, адгезивных и фагоцитарных функций и, напротив активации NADPH – оксидаз, в состав комплексного лечения была предложена программа иммуномодулирующей терапии с включением фпГП. (рис. 1).

В до и послеоперационном периоде детям с ОДП проводилось комплексное лечение, с обязательным включением на начальном этапе эмпирической антибактериальной терапии с коррекцией курса в зависимости от чувствительности выявленного возбудителя. Дополнительно, в комплексное лечение входила объёмная сопроводительная терапия (рис.1).

После лечения (ГИ1) выявлено увеличение содержания НГ субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ до 94,2 (93,4; 97,7)% относительно 88,6 (83,5; 91,0) до лечения ($p<0,05$). В данной субпопуляции наблюдалось увеличение плотности экспрессии CD16 и CD62L ($p_{1,2}<0,05$) до значений ГС и снижение MFI CD11b ($p>0,05$) (табл. 1), что отражает фенотип - CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63⁻НГ. Вдобавок было установлено снижение в 3,8 раза содержания субпопуляции НГ CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ относительно показателей зарегистрированных до лечения ($p<0,05$). Также наблюдалось уменьшение MFI CD63 рецепторов до показателей ГС ($p_{1,2}<0,05$),

МФИ CD62L и МФИ CD11b молекул оставался на значениях до лечения - CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}. Реконструкция функционального рецепторного аппарата НГ способствовала восстановлению эффекторного потенциала НГ.

После лечения с включением фпГП анализ показателей фагоцитарной и микробицидной активности НГ выявил: повышение переваривающей активности %П - 55,3 (50,8;54,7)% против 44,2 (39,4; 49,0)% до лечения и ИП 1,3 (1,0; 1,2) против 0,8 (0,6; 0,9) до лечения ($p_{1,2}<0,05$), усиление процессов захвата ФЧ – 3,1 (3,0; 3,7) ($p<0,05$); ФИ – 2,0 (1,7; 2,3) ($p>0,05$) в сравнении с данными до лечения, при не меняющемся %ФАН ($p>0,05$). Кроме того, происходит восстановление баланса NADPH-оксидаз в спонтанном и стимулированном NBT-тесте. Отмечалось снижение показателей %ФПКсп и СЦИ сп ($p_{1,2}<0,05$) до значений ГС, %ФПКст и СЦИст ($p_{1,2}>0,05$), до уровня, свидетельствующего о сохранении резервного микробицидного потенциала КМ – 4,1 (4,05-5,3).

Позитивные изменения иммунологических показателей, характеризующих восстановление функционирования НГ, сопровождались выраженными клиническими эффектами.

Анализ эффективности использования иммуномодулирующей терапии фпГП в комплексном лечении детей 2-4 лет с ОДП выявил значимые положительные эффекты. Так, в группе пациентов, получавших в комплексной терапии ГП, было выявлено статистически значимое снижение длительности лихорадки ($p=0,00000591$, $|\delta|=0,98$ (ДИ: 0,96-1,00)), дыхательной недостаточности ($p=0,00000572$, $|\delta|=0,99$ (ДИ: 0,97-1,00)), наличия гнойного плеврального выпота ($p=0,00000591$, $|\delta|=0,96$ (ДИ: 0,91-1,00)) и дренирования ($p=0,00000591$, $|\delta|=1,00$ (ДИ: 1,00-1,00)) относительно группы пациентов, получавших стандартное лечение, что свидетельствует о выраженной клинической эффективности использования ГП в комплексном лечении в послеоперационном периоде (рис. 2).

Таким образом, анализ клинических и иммунологических параметров продемонстрировал позитивные эффекты, обосновывающие целесообразность использования иммуномодулирующей терапии с включением фпГП в комплексном лечении детей с ОДП.

4 Выводы

1. В результате исследования у детей с острой деструктивной пневмонией выделены две субпопуляции НГ: CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺.

2. Выявлена трансформация фенотипа НГ, характеризующего зрелые функционально-полноценные клетки, CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63⁻ на CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63⁻, которая обладает неполноценными иммунными свойствами, а также показано значительное повышение содержания гиперактивированной субпопуляции НГ с фенотипом CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim} с высоким цитотоксическим и

протеолитическим потенциалом, обладающей способностью повреждать ткани у детей с ОДП.

3. Диагностика появления гиперактивированной субпопуляции НГ в периферической крови детей с ОДП с фенотипом CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim} с высоким цитотоксическим и протеолитическим потенциалом, обладающая способностью повреждать легочную ткань, имеет большое значение, поскольку сопряжена с тяжестью гнойно-воспалительного процесса.

4. Включение иммуностропной терапии препаратом Имунофан продемонстрировало эффект реконструктивного иммуномодулирования изучаемых субпопуляций: достоверное увеличение количества и нормализацию фенотипа субпопуляции CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63⁻НГ и регрессию количества и активности фенотипа субпопуляции в CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}НГ, а также восстановление их эффекторной функции.

4. На фоне восстановления фенотипа субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻НГ и регрессии фенотипа субпопуляции CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺НГ отмечена позитивная клиническая динамика: снижение длительности лихорадки, дыхательной недостаточности, более быстрое уменьшение объема гнойного плеврального выпота и длительности дренирования относительно группы пациентов, получавших стандартное лечение, что свидетельствует о выраженной клинической эффективности использования ГП в комплексном лечении ОДП в послеоперационном периоде.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Соотношение и фенотип субпопуляций CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ нейтрофильных гранулоцитов детей с острой деструктивной пневмонией до и после лечения (Me (Q₁; Q₃)).

Table 1. Ratio and phenotype of CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻ and

Показатели Indicators	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования до лечения, (ГИ) Study group before treatment (SG)	Группа исследования после лечения, (ГИ1) Study group after treatment (SG1)
CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁻НГ			
	CD16 ^{br} CD62L ^{bi} CD11b ^{mid} CD63 ⁻	CD16 ^{dim} CD62L ^{dim} CD11b ^{bi} CD63 ⁻	CD16 ^{br} CD62L ^{bi} CD11b ^{mid} CD63 ⁻
НГ, %	94,9	88,6	94,2
NG, %	(93,5; 96,8)	(83,5; 91,0)*	(93,4 ;97,7)^
MFI CD16	129,5 (115,7; 131,7)	83,4 (63,2; 104,0) *	120 (91,7; 193,0)
MFI CD62L	7,1 (6,4; 9,3)	5,8 (4,5; 6,2)*	11,4 (7,7; 19,8)^
MFI CD11b	16,4 (9,6; 20,9)	25,6 (21,6; 34,7)*	26,5 (15,2; 32,3)
CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺НГ			
	CD16 ^{bi} CD62L ^{bi} CD11b ^{mid} CD63 ^{dim}	CD16 ^{br} CD62L ^{bi} CD11b ^{bi} CD63 ^{br}	CD16 ^{br} CD62L ^{bi} CD11b ^{br} CD63 ^{dim}
НГ, %	3,5	11,7	3,1
NG, %	(1,5; 4,5)	(6,6; 14,6)*	(2,0; 4,3)^
MFI CD16	127,0 (112,7; 130,0)	124,5 (65,5; 153,2)	104,9 (47,5;175,8)
MFI CD62L	4,5 (3,5; 6,8)	7,5 (7,3; 11,0)*	6,7 (6,8;17,4)
MFI CD11b	15,4 (14,9; 15,9)	26,5 (16,6; 32,8)*	24,6 (17,7; 35,2)*
MFI CD63	2,2 (1,7; 3,2)	3,6 (3,4; 4,9)*	3,0 (2,2; 3,3)*

CD16⁺CD62L⁺CD11b⁺CD63⁺ neutrophil granulocytes subsets in children with acute destructive pneumonia before and after treatment (Me (Q₁; Q₃)).

Примечания: * - различия показателей ГИ и ГИ1 относительно ГС, p<0,05;
^ - различия между показателями ГИ и ГИ 1, p<0,05.

Notes: * - differences in indicators of the study groups with acute destructive pneumonia relativity from the indicators of conditionally healthy children, $p < 0.05$;
^ - differences between study groups, $p < 0.05$.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Программа комплексной терапии в лечении детей 2-4 лет с острыми бактериальными деструктивными пневмониями.

Figure 1. Complex therapy program for the treatment of children 2-4 years old with acute bacterial destructive pneumonia.

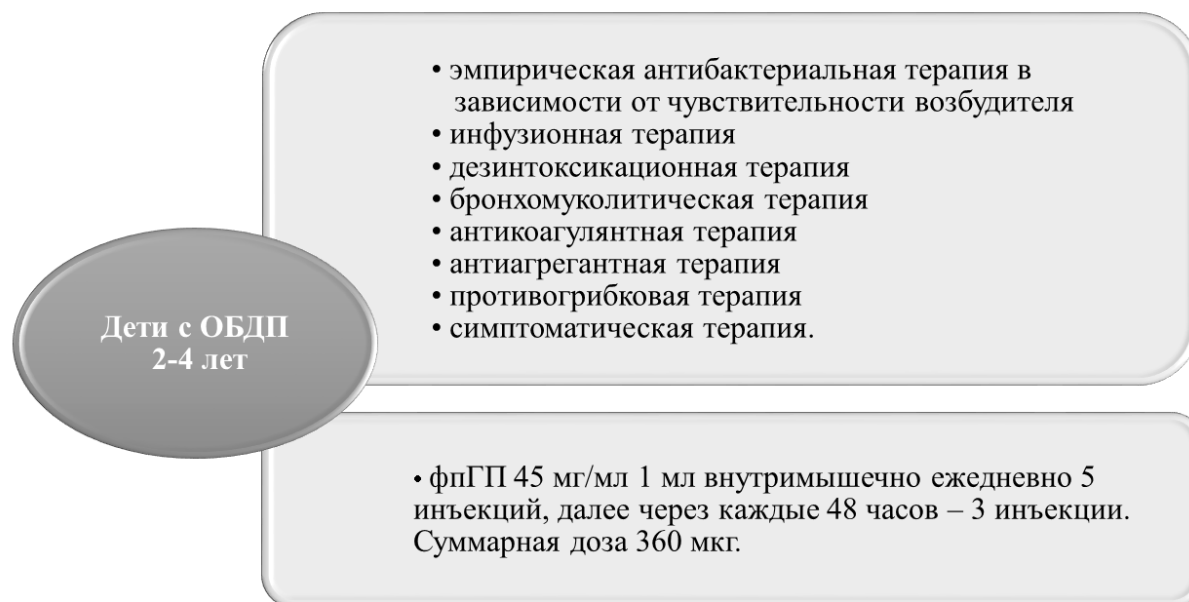
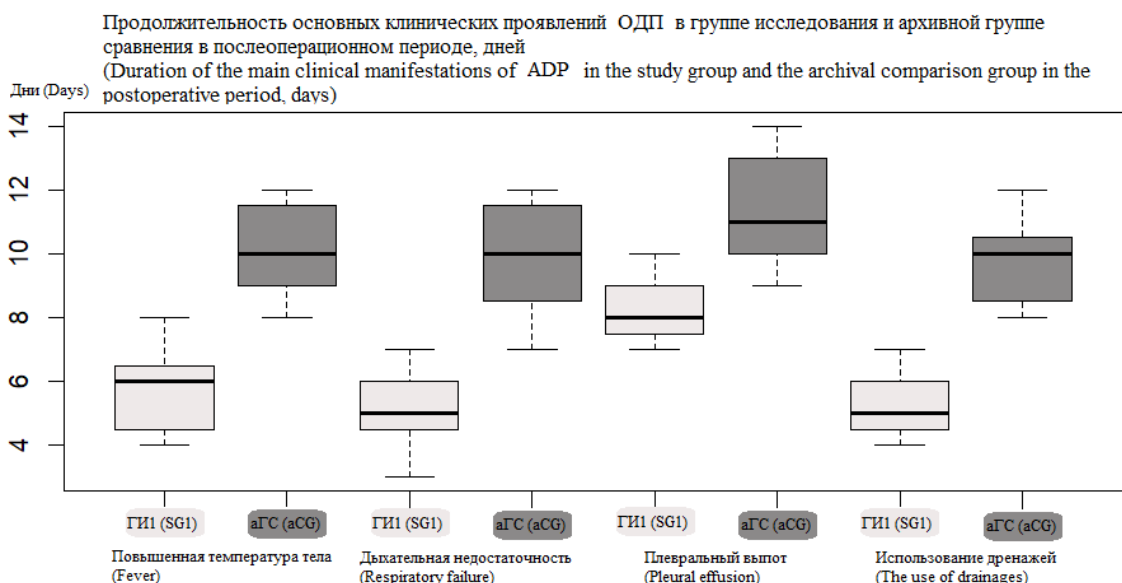


Рисунок 2. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии у детей 2-4 лет с острой деструктивной пневмонией.

Figure 2. Clinical efficacy of immunomodulatory therapy in children aged 2-4 years with acute destructive pneumonia.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, ¹ главный научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории; ² профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института; адрес: 117513, г.Москва, Ленинский проспект, 123- 1; телефон: 8(916)187-73-41; e-mail: inesterova1@yandex.ru

Nesterova Irina Vadimovna, Doctor of Medical Sciences (MD), Professor; ^a Chief Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory;

^b Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute;

address: 117513, Moscow, Leninsky prospect, 123- 1;

telephone: 8(916)187-73-41;

e-mail: inesterova1@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Чудилова Г. А., доктор биологических наук, доцент, заведующая отделом клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

Chudilova G.A., Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

Сафонцева А. Д., аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

Safontseva A.D., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

Чапурина В. Н., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

Chapurina V.N., PhD (Medical Sciences), Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, researcher of the department of clinical and experimental immunology and molecular biology of the Central Scientific Research Laboratory;

Лягуша Д. Э., врач-педиатр хирургического отделения № 1;
Lyagusha D.E., pediatrician of the surgical department No. 1;

Барова Н. К., кандидат медицинских наук, доцент;
Barova N.K., PhD (Medical Sciences), Associate Professor.

Блок 3. Метаданные статьи

РЕКОНСТРУКТИВНОЕ ИММУНОМОДУЛИРОВАНИЕ, ПОД ВЛИЯНИЕМ
ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА, КОЛИЧЕСТВА И ФЕНОТИПА
СУБПОПУЛЯЦИЙ $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ И
 $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У
ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ,
АССОЦИИРОВАНО С ПОЗИТИВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

RECONSTRUCTIVE IMMUNOMODULATION, UNDER THE INFLUENCE OF
THYMIC HEXAPEPTIDE, OF THE NUMBER AND PHENOTYPE OF
SUBSETS $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ AND $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ OF
NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH ACUTE
DESTRUCTIVE PNEUMONIA, IS ASSOCIATED WITH POSITIVE CLINICAL
EFFICACY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ИММУНОТЕРАПИЯ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИИ
IMMUNOTHERAPY OF DESTRUCTIVE PNEUMONIA

Ключевые слова: дети, острая деструктивная пневмония, гексапептид, нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, эффекторные функции, иммунотерапия.

Keywords: children, acute destructive pneumonia, hexapeptide, neutrophilic granulocytes, subsets, effector functions, immunotherapy.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

30.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI.
1.	Белокрылов Н.М., Щепалов А.В., Антонов Д.В., Белокрылов А.Н., Жужгов Е.А. К вопросу об остеомиелите и его последствиях у детей: обзор литературы // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 40–57.	Belokrylov N.M., Schepalov A.V., Antonov D.V., Belokrylov A.N., Zhuzhgov E.A. On the question of osteomyelitis and its consequences in children: literature review. <i>Perm medical journal</i> , 2020, Vol. 37, pp. 40-57.	https://doi.org/10.17816/pmj37340-57
2.	Вечеркин В.А., Тома Д.А., Птицын В.А., Коряшкин П.В. Деструктивные пневмонии у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 108-115.	Vecherkin V.A., Toma D.A., Ptitsyn V.A., Koryashkin P.V. Destructive pneumonias in children. <i>Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care</i> . 2019, Vol. 9, pp. 108-115.	10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115
3.	Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Абдуллаев А.Г., Шляпников С.А., Чикилева И.О. Иммуносупрессия при сепсисе и возможности ее коррекции // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, №. 5. – С. 105-107.	Kiselevskii M.V., Sitdikova S.M., Abdullaev A.G., Shlyapnikov S.A., Chikileva I.O. Immunosuppression in sepsis and possibility of its correction. <i>Grekov's Bulletin of Surgery</i> , 2018, Vol. 177(5), pp. 105-107.	https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-105-107

4.	Маркова Т. П., Чувиров Д. Г. Имунфан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18 (12). – С. 12–18.	Markova T. P., Chuvirov D. G. Immunofan in the complex treatment of children with recurrent respiratory diseases and mycoplasma infection. <i>Effective pharmacotherapy</i> , 2022, Vol. 18 (12), pp. 12–18.	https://umedp.ru/upload/iblock/6e3/Markova.pdf
5.	Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 7–18	Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7–18.	10.15789/2220-7619-2018-1-7-18
6.	Образцов И. В., Рябов А. Ю., Цуранова Н. С., Балыкова Е. В., Парамонов А. И. Функциональная активность нейтрофилов у пациентов с послеоперационными инфекционно-септическими осложнениями // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 4. – С. 1393-1402.	Obraztsov I. V., Ryabov A. Yu., Tsuranova N. S., Balykova E. V., Paramonov A. I. Neutrophil function in patients with postsurgery infectious septic complications. <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2019, Vol. 13 (22), pp. 1393-1402.	10.31857/S102872210007042-1

7.	Толстова Е.М., Беседина М.В., Елькина М.А., Зайцева О.В., Яцышина С.Б., Зайцева Н.С., Кузина С.Р., Хаспеков Д.В., Турищев И.В., Беляева Т.Ю. Этиология и клиническая характеристика деструктивных пневмоний у детей // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 42–51.	Tolstova E.M., Besedina M.V., Elkina M.A., Zaytseva O.V., Yatsyshina S.B., Zaitseva N.S., Kuzina S.R., Khaspekov D.V., Turishchev I.V., Belyaeva T.Yu. Etiology and clinical characteristics of necrotizing pneumonia in children. <i>Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie</i> , 2024, Vol. 13 (1), pp. 42–51.	https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-1-42-51
8.	Чапурина В.Н., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Лягуша Д.Э., Тетерин Ю.В., Барова Н.К., Тараканов В.А. Эффективность комплексного послеоперационного лечения с включением терапии иммуномодулирующим гексапептидом у детей с острой деструктивной пневмонией // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 671-678.	Chapurina V.N., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lyagusha D.E., Teterin Yu.V., Barova N.K., Tarakanov V.A. Efficiency of combined postoperative treatment including an immunomodulatory hexapeptide in children with acute destructive pneumonia. <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 671-678	10.46235/1028-7221-13954-EOC
9.		Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral	10.1016/j.clim.2016.12.012

		respiratory infection. <i>Clin Immunol</i> , 2017, Vol. 176, pp.100-106.	
10.		Kamp, V. M., Pillay, J., Lammers, J.-W. J., Pickkers, P., Ulfman, L. H., & Koenderman, L. Human suppressive neutrophils CD16bright /CD62Ldim exhibit decreased adhesion. <i>Journal of Leukocyte Biology</i> , 2012, Vol. 92(5), pp.1011–1020.	10.1189/jlb.0612273
11.		Ley K., Hoffman H.M., Kubes P., Cassatella M.A., Zychlinsky A., Hedrick C.C., Catz S.D. Neutrophils: New insights and open questions. <i>Sci Immunol</i> , 2018, Vol. 3(30), pp. eaat4579.	10.1126/sciimmunol.aat4579
12.		Roh E.J., Shim J.Y., Chung E.H. Epidemiology and surveillance implications of community-acquired pneumonia in children. <i>Clin Exp Pediatr</i> , 2022, Vol. 5(12), pp. 563–573	10.3345/cep.2022.00374
13.		Scapini P., Marini O., Tecchio C. Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions.	https://doi.org/10.1111/imr.12448 .

		<i>Immunological reviews</i> , 2016, Vol. 273, pp. 48–60.	
14.		Ugonotti J., Chatterjee S., Thaysen-Andersen M. Structural and functional diversity of neutrophil glycosylation in innate immunity and related disorders. <i>Molecular aspects of medicine</i> , 2021, Vol. 79, pp. 100882.	10.1016/j.mam.2020.100882
15.		Wei X., Zhang L., Zhang R., Wu R., Petite J.N., Hou Y., Si D., Ahmad B., Guo H., Zhang M., Cheng Q., Tong Y. Targeting the TLR2 receptor with a novel thymopentin-derived peptide modulates immune responses. <i>Front. Immunol</i> , 2021, Vol. 12, pp. 620494.	10.3389/fimmu.2021.620494