Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 983-992

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 983-992

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] *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия*
[3] *ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар, Россия*

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. 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),

Адрес для переписки:
Нестерова Ирина Вадимовна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
Тел.: 8 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Address for correspondence:
Irina V. Nesterova
P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia
6 Miklouho-Maclay St
Moscow
117198 Russian Federation
Phone: +7 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Образец цитирования:
И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, А.Д. Сафонцева, В.Н. Чапурина, Д.Э. Лягуша, Н.К. Барова «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» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 983-992.
doi: 10.46235/1028-7221-17283-RIU

© Нестерова И.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
I.V. Nesterova, G.A. Chudilova, A.D. Safontseva, V.N. Chapurina, D.E. Lyagusha, N.K. Barova "Reconstructive immunomodulation under the influence of thymic hexapeptide of 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", Russian Journal of Immunology/ Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 983-992.
doi: 10.46235/1028-7221-17283-RIU

© Nesterova I.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17283-RIU

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, США), показателям, характеризующим фагоцитоз (%ФАН, ФЧ, ФИ, %П, ИП), активность NADPH-оксидаз (%ФПК, СЦИ) в NBT-тесте. 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 ($|\delta| = 1,00$). 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

RECONSTRUCTIVE IMMUNOMODULATION UNDER THE INFLUENCE OF THYMIC HEXAPEPTIDE OF 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] *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*
[b] *P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation*
[c] *Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation*

Abstract. Dysfunction of neutrophilic granulocytes (NG) is a decisive factor in the development and progression of atypical purulent-inflammatory diseases, including acute destructive pneumonia (ADP) in children. A promising approach is to include immunocorrective therapy in complex treatment, thus promoting recovery of NG functions. The objective of this study was to assess the features of defective NG functioning associated with changes in relative contents and phenotype of $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ and $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ neutrophil subsets in children with ADP, to evaluate clinical and immunological effectiveness of immunomodulatory therapy in complex postoperative treatment using a pharmaceutical drug with a synthetic thymic hexapeptide (pdHP) being the active substance. The study included 21 children aged 2-4 years: with a diagnosis of ADP (study group, SG) before complex treatment, and a group after treatment with hexapeptide (SG1). The comparison group included 20 conditionally healthy children (CG), Twenty children treated for ADP comprised 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 using FC500 (Beckman Coulter) device. We also determined indices characterizing phagocytosis (%PAN, PN, PI, %D, ID), NADPH oxidase activity (%PPC, MCI) in the NBT test. We have found a phenotypic transformation

of 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 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 hexapeptide, we observed normalization of NG effector functions associated with phenotype remodeling and restoration of the subpopulation ratio. Positive clinical dynamics was revealed when compared with aCG children receiving conventional therapy, i.e., a significant reduction in fever duration ($|\delta| = 0.98$), respiratory failure ($|\delta| = 0.99$), more rapid regression of pleural effusion ($|\delta| = 0.96$) and early removal of drainages ($|\delta| = 1.00$). The obtained results indicate a pronounced positive clinical and immunological efficiency of pdHP usage in complex treatment of children with ADP.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект тематик научных исследований № 1024021500107-5 от 15.02.2024).

Введение

В настоящее время результаты многочисленных исследований, 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, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Признано, что НГ являются транскрипционно активными сложными клетками, которые продуцируют цитокины, модулируют активность других соседних клеток и способствуют разрешению воспаления [5, 11]. Множество функциональных реакций НГ индуцируется активацией транскрипции и изменениями плотности экспрессии поверхностных молекул, в частности CD11b, CD16, CD32, CD64, CD62L-молекул и повышением или снижением активности [9, 14].

Современные методы проточной цитометрии позволяют оценить плотность экспрессии поверхностных мембранных рецепторов, зарегистрировать поляризацию фенотипа в определенную субпопуляцию НГ в ответ на индуцирующие сигналы при ГВЗ и определить взаимосвязь с эффекторным функциональным потенциалом НГ [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% заболевших [7]. Острая деструктивная пневмония (ОДП) – наиболее тяжелое заболеваний у детей, характеризуется некрозом с последующим гнойным расплавлением легочной ткани. Основными возбудителями, ассоциированными с деструкцией легких у детей, считаются *S. pneumoniae, S. aureus*, нередко MRSA [2, 7]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и возможности использования антибиотиков широкого спектра действия на старте терапии и различных хирургических пособий, частота гнойно-деструктивных осложнений остается высокой [2].

Дефекты функционирования иммунной систем (ИС) и, в первую очередь, НГ являются неоспоримым фактором развития, тяжести течения, распространенности гнойно-воспалительного процесса [6]. Оперативные вмешательства, стресс, воздействие высокоинтенсивной антибиотикотерапии у детей с ОДП, в свою очередь, приводят к усугублению имеющихся дисфункций ИС и иммунопатологических состояний [3, 8].

Несмотря на значительный опыт как отечественных, так и зарубежных исследователей в применении различных методов лечения ОДП, на сегодняшний день отсутствует единый консенсус по ведению детей с этим заболеванием. Особая актуальность принадлежит методологии междисциплинарного, патогенетически обоснованного подхода в комплексной терапии, соединяющий хирургические и консервативные методы лечения, направленные на устранение инфекционного агента, удаление токсических веществ, купированию дыхательных нарушений, а также восстановлению нормального функцио-

нирования ИС. Перспективным направлением в решении этих задач является внедрение иммунокорригирующей терапии в комплекс лечебных мероприятий [8].

Цель исследования – 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 острыми деструктивными пневмониями, оценить клинико-иммунологическую эффективность применения в комплексном послеоперационном лечении иммуномодулирующей терапии с использованием фармпрепарата, действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид.

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); снижение чувствительности к стандартной антибактериальной терапии». Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «КубГМУ» Министерства здравоохранения России.

Для подтверждения клинической эффективности применения фармацевтического препарата гексапептид в комплексной терапии детей с ОДП были проанализированы данные ретроспективного исследования показателей детей, получавших традиционное лечение – архивная группа для 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). Препарат разрешен для использования у детей с 2 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных и токсических состояний. Применение фармпрепарата основывается на признанных и подтвержденных эффектах иммунорегуляции, включая влияние на количество и активность НГ, Т-лимфоцитов, а также уровень иммуноглобулинов [15]. Также следует отметить его детоксикационные и гепатопротективные свойства, а также способность к инактивации свободнорадикальных и перекисных соединений [4].

Оценка эффективности иммунотропной терапии фпГП до (ГИ) и после лечения (ГИ1) осуществлялась детекцией содержания НГ 2 субпопуляций, определяющих процессы активации микробицидных функций: $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$, плотности экспрессии (MFI) поверхностных мембранных рецепторов CD16 (FcγRIII), CD62L (L-селектин), CD11b (Mac-1, CR3A, CD63 (тетраспанин-3) (Cytometer FC 500, Beckman Coulter, США). Функции НГ тестировали по показателям фагоцитоза: %ФАН – доля активно фагоцитирующих НГ, ФЧ, ФИ отражающие способность захвата *S. aureus*, завершенность фагоцитоза – %П, ИП). В NBT-тесте (спонтанном и стимулированном *S. aureus*) определяли NADPH-оксидазную активность, по доле формазан-позитивных клеток (%ФПК) и среднему цитохимическому индексу (СЦИ).

Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistic 20. Нормальность распределения данных в исследуемых выборочных совокупностях определена по критерию Шапиро–Уилка. Различия между независимыми выборками устанавливались по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Результаты представлены медианой и квартильным диапазоном (Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)). Статистически значимыми определены 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.

Результаты и обсуждение

Анализ иммунологических показателей детей ГИ выявил повышение общего количества лейкоцитов до 13,3 (9,9-16,0) × 10^9/л относительно 6,3 (5,7-7,0) × 10^9/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 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 $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$, экспресси-

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 ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)

TABLE 1. RATIO AND PHENOTYPE OF $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$ AND $CD16^+CD62L^+CD11b^+C63^+$ NEUTROPHIL GRANULOCYTES SUBSETS IN CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

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 $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^-$NG			
	$CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63^-$	$CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63^-$	$CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63^-$
НГ, % NG, %	94,9 (93,5-96,8)	88,6 (83,5-91,0)*	94,2 (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 $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$NG			
	$CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63^{dim}$	$CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright}$	$CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}$
НГ, % NG, %	3,5 (1,5-4,5)	11,7 (6,6-14,6)*	3,1 (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)*

Примечание. * – различия показателей ГИ и ГИ1 относительно ГС, $p < 0,05$; ^ – различия между показателями ГИ и ГИ1, $p < 0,05$.

Note. *, 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, $p < 0.05$.

рующая 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 [9, 10]. Помимо этого, установлено, что содержание НГ субпопуляции $CD16^+CD62L^+CD11b^+CD63^+$ увеличилось в 3

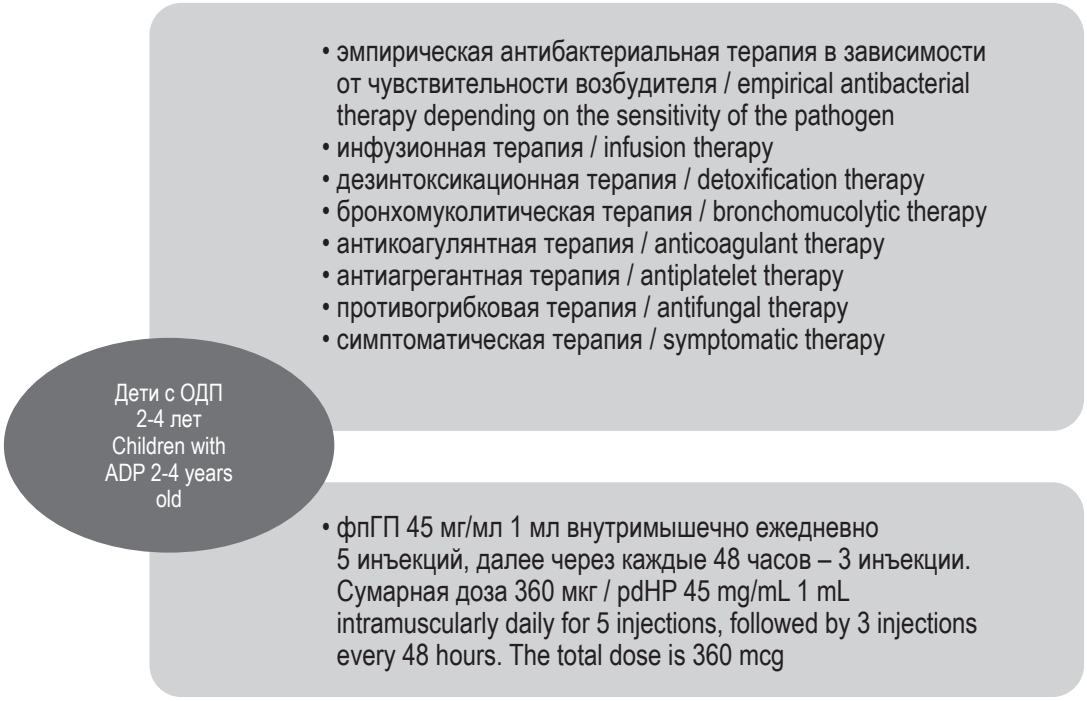

Рисунок 1. Программа комплексной терапии в лечении детей 2-4 лет с острыми деструктивными пневмониями

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

раза относительно ГС ($p < 0,05$). Субпопуляции характеризовااись активированным фенотипом – $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright}$, что связано с повышенной плотностью экспрессии рецепторов – CD11b (в 1,7 раза, $p < 0,05$) и CD63 (в 1,6 раза, $p < 0,05$).

Изменение содержания, а также перераспределение соотношения исследуемых субпопуляций НГ и изменение их фенотипов сопровождалось снижением их фагоцитарной активности. Было установлено неадекватное для тяжелого воспалительного процесса при ОДП 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 НГ, касающиеся изменений фенотипа исследуемых субпопуляций, а также их количественного содержания и соотношения, сопровождающиеся снижением миграции НГ в очаг воспаления, адгезивных и фагоцитарных функций и, напротив, усилением активации NADPH-оксидазной активности, была предложена программа иммуномодулирующей терапии с включением фпГП (рис. 1).

В до- и послеоперационный период детям с ОДП назначалось комплексное лечение, которое обязательно включало эмпирическую антибактериальную терапию на начальном этапе, с дальнейшей корректировкой курса в соответствии с чувствительностью определенного возбудителя, объемную сопроводительную поддержку (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. Кроме того, наблюдалось снижение уровня НГ субпопуляции $CD16^{+}CD62L^{+}CD11b^{+}CD63^{+}$ в 3,8 раза по сравнению с показателями до начала лечения ($p < 0,05$), а также изменение фенотипа на $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}$. В данной

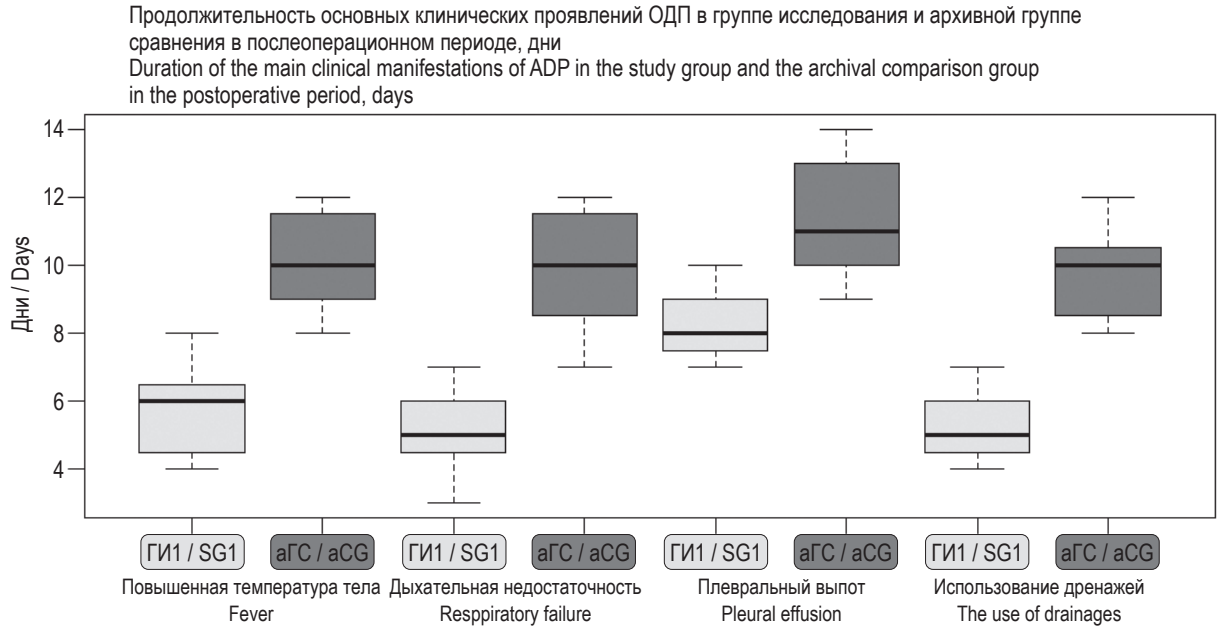

Рисунок 2. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии у детей 2-4 лет с острой деструктивной пневмонией

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

субпопуляции выявлено снижение MFI молекул CD63 до показателей ГС ($p_{1,2} < 0,05$), в то время как MFI рецепторов CD62L и CD11b сохранялись на значениях, предшествующих лечению. Выявленная реконструкция рецепторного аппарата НГ способствовала восстановлению эффекторного функционального потенциала НГ.

В ГИ1 в результате проведенной иммунотерапии отмечалось повышение фагоцитарной и микробицидной активности НГ. Отмечено повышение киллинговой и переваривающей активности НГ: %П – 55,3 (50,8-54,7) % относительно 44,2 (39,4-49,0) % до лечения и ИП 1,3 (1,0-1,2) относительно 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 фпГП, 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 фпГП в комплексном лечении в послеоперационном периоде (рис. 2).

На основе обобщения и анализа полученных данных было установлено наличие статистически значимых положительных клинико-иммунологических эффектов, ассоциированных с включением фармпрепарата гексапептида в программу комплексной терапии детей с ОДП, что подтверждает целесообразность данного подхода.

Выводы

1. В результате исследования у детей с ОДП выделены две субпопуля-

ции 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 увеличение содержания гиперактивированной субпопуляции НГ с фенотипом $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}$, обладающей высоким цитотоксическим и протеолитическим потенциалом и способностью повреждать ткани при ОДП.

3. Определение повышенного уровня гиперактивированной субпопуляции НГ в периферической крови детей с ОДП, имеющих фенотип $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}$ с высоким цитотоксическим и протеолитическим потенциалом и способностью повреждать легочную ткань, имеет важное значение, поскольку сопряжено с тяжестью гнойно-воспалительного процесса.

4. Включение иммунотропной терапии препаратом «Имунофан» демонстрирует эффект реконструктивного иммуномодулирования изучаемых субпопуляций НГ: повышение количества и нормализацию фенотипа субпопуляции $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{mid}CD63^{-}$ и регрессию количества и активности фенотипа субпопуляции $CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{dim}$, а также восстановление их эффекторной функции.

5. На фоне восстановления баланса количественного соотношения и фенотипов изучаемых субпопуляции наблюдается выраженная 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 фпГП в комплексном лечении ОДП в послеоперационном периоде.

Список литературы / References

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. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal, 2020, Vol. 37, no. 3, pp. 40-57.* (In Russ.)]

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. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care, 2019, Vol. 9, pp. 108-115.* (In Russ.)]

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. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery, 2018, Vol. 177, no. 5, pp. 105-107.* (In Russ.)]

4. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан 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. Imunofan in the complex treatment of children with recurrent respiratory diseases and mycoplasma infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 12-18.* (In Russ.)]

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., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7-18.* (In Russ.)] doi: 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2019, Vol. 13 (22), no. 4, pp. 1393-1402.* (In Russ.)] doi: 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. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training, 2024, Vol. 13, no. 1, pp. 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 671-678.* (In Russ.)] doi: 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 respiratory infection. *Clin. Immunol., 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. *J. Leukoc. Biol., 2012, Vol. 92, no. 5, pp. 1011-1020.*

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. *Sci. Immunol., 2018, Vol. 3, no. 30, eaat4579.* doi: 10.1126/sciimmunol.aat4579.

12. Roh E.J., Shim J.Y., Chung E.H. Epidemiology and surveillance implications of community-acquired pneumonia in children. *Clin. Exp. Pediatr., 2022, Vol. 5, no. 12, pp. 563-573.*

13. Scapini P., Marini O., Tecchio C. Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev., 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. *Mol. Aspects Med., 2021, Vol. 79, 100882.* doi: 10.1016/j.mam.2020.100882.

15. Wei X., Zhang L., Zhang R., Wu R., Petitte 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. *Front. Immunol, 2021, Vol. 12, 620494.* doi: 10.3389/fimmu.2021.620494

Авторы:

Нестерова И.В. *— д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия*

Чудилова Г.А. *— д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия*

Сафонцева А.Д. *— аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия*

Authors:

Nesterova I.V., *PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation*

Chudilova G.A., *PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

Safontseva A.D., *Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

Чапурина В.Н. *— к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия*

Chapurina V.N., *PhD (Medicine), Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

Лягуша Д.Э. *— врач-педиатр хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар, Россия*

Lyagusha D.E., *Pediatrician, Surgical Department No. 1, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation*

Барова Н.К. *— к.м.н., доцент, заведующая кафедрой хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия заведующая хирургическим отделением № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар, Россия*

Barova N.K., *PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Surgical Diseases of Childhood, Kuban State Medical University, Krasnodar; Head, Surgical Department No. 1, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation*

Поступила 14.06.2025
Принята к печати 22.06.2025

Received 14.06.2025
Accepted 22.06.2025