

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ НА НЕГАТИВНО ТРАНСФОРМИРОВАННЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Нестерова И.В.^{1, 2}, Ковалева С.В.¹, Чудилова Г.А.¹, Ломтатидзе Л.В.¹, Смерчинская Т.В.³, Чапурина В.Н.¹

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» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

Резюме. На сегодняшний день остаются сложными задачами диагностика и лечение тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных – врожденной пневмонии (ВП) и неонатального сепсиса (НС). Поиск чувствительных и специфичных диагностических маркеров тяжести бактериального воспалительного процесса, раннее и эффективное лечение имеют решающее значение для исхода и прогноза данных жизнеугрожающих заболеваний. Цель исследования – изучение влияния внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) на негативно трансформированные субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и их функциональную активность у новорожденных с ВП и НС. Под наблюдением находилось 38 доношенных новорожденных. В группу 1 вошли 19 новорожденных с (ВП), из них 11 детей, получивших традиционную терапию и ВВИГ (группа 1.1), и 8 детей, находящихся на традиционной терапии (группа 1.2). В группу 2 вошли 19 детей с НС, из них 12 детей, получивших традиционную терапию и ВВИГ (группа 2.1), и 7 детей, находящихся на традиционной терапии (группа 2.2). Группа сравнения – 22 здоровых доношенных новорожденных. Тестирование системы НГ включало: определение методом проточной цитометрии количества субпопуляций НГ, одномоментно экспрессирующих CD11b, CD64, CD32, CD16, и их фенотипических особенностей с учетом плотности экспрессии рецепторов (MFI); оценку фагоцитарной и микробицидной активности НГ. Установлена негатив-

Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1.
Тел.: 8 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Address for correspondence:

Irina V. Nesterova
Peoples' Friendship University of Russia
123 Leninsky Ave, Apt 1
Moscow
117513 Russian Federation
Phone: +7 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Образец цитирования:

И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, Т.В. Смерчинская, В.Н. Чапурина «Влияние внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированные субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов новорожденных с врожденной пневмонией и неонатальным сепсисом» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 107-120. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2597

© Нестерова И.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova, L.V. Lomtadidze, T.V. Smerchinskaya, V.N. Chapurina “Effects of intravenous immunoglobulin on the negatively transformed subpopulations of neutrophilic granulocytes in newborns with congenital pneumonia and neonatal sepsis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 107-120.

doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2597

© Nesterova I.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-2597

ная трансформация субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ при ВП и НС с наибольшей диагностической значимостью увеличения содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ по мере прогрессирования тяжести бактериального инфекционно-воспалительного процесса – при ВП в 18,7 раза, при НС в 52,3 раза, а также преобладающим снижением экспрессии мембранных рецепторов. Данные изменения фенотипа были сопряжены с нарушением фагоцитарной и киллинговой активности НГ. Эффект влияния ВВИГ на наиболее нарушенные механизмы антибактериального иммунитета связан не только с уменьшением дефицита IgG, но и с позитивным ремоделированием негативно трансформированных субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, улучшением эффекторных функций НГ, особенно при ВП. Так, после лечения ВВИГ сниженное количество субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ полностью восстановилось при ВП, а при НС увеличилось в 1,5 раза, а количество диагностически значимой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ значительно снизилось как при ВП (в 2 раза), так и при НС (в 2,6 раза), оставаясь выше содержания данной субпопуляции у здоровых новорожденных. Одновременно отмечалось восстановление или модулирующий характер изменений плотности экспрессии триггерных молекул в субпопуляциях НГ. Лимитирование негативной трансформации функционально-значимых субпопуляций НГ у новорожденных с ВП и НС сопровождалось позитивными клиническими эффектами – оптимизацией антибактериальной терапии, уменьшением длительности лечения, улучшением показателя летальности.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип, дисфункции, врожденная пневмония, неонатальный сепсис, внутривенные иммуноглобулины

EFFECTS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN ON THE NEGATIVELY TRANSFORMED SUBPOPULATIONS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA AND NEONATAL SEPSIS

Nesterova I.V.^{a,b}, Kovaleva S.V.^a, Chudilova G.A.^a, Lomtadze L.V.^a, Smerchinskaya T.V.^c, Chapurina V.N.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^c Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Today, the diagnosis and treatment of severe infectious and inflammatory diseases in newborns, e.g., congenital pneumonia (CP) and neonatal sepsis (NS), present difficult problems. Searching sensitive and specific severity markers of bacterial inflammatory process as well as early and effective treatment are crucial for the outcome and prognosis of these life-threatening diseases. The aim of our study was to assess the effects of intravenous immunoglobulin (IVIG) injections on the negatively transformed subpopulations of neutrophilic granulocytes (NG) CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and evaluation of their functional activity in newborns with CP and NS. We have observed 38 full-term newborn patients. Group 1 included 19 infants with CP, including 11 children who received conventional therapy and IVIG (group 1.1), and 8 children treated at conventional protocols (group 1.2). Group 2 included 19 children with NS, including 12 children who underwent conventional therapy and IVIG treatment (group 2.1), and 7 children who were subject to conventional therapy (group 2.2). The comparison group consisted of 22 healthy full-term newborns. Testing of NG population included the following parameters: counting the numbers of NG subpopulations which simultaneously expressed CD11b CD64, CD32, CD16, as well as their phenotypic patterns, with regard of the receptor expression density (MFI) using flow cytometric techniques. Moreover, we determined phagocytic and microbicidal activity of the granulocytes. We have revealed negative transformation of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulations of neutrophilic granulocytes in newborns with CP and NS, The diagnostic significance of increased CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG subpopulation was more pronounced with increasing severity of bacterial infection and inflammatory

process, i.e., 18.7-fold in CP, 52.3-fold in NS, along with predominant decrease in expression of appropriate membrane receptors. These phenotypic changes were associated with impaired phagocytic and killing activity of NG. The effect of IVIG on the impaired mechanisms of antibacterial immunity is associated not only with alleviation of IgG deficiency, but also with positive remodeling of negatively transformed subpopulations of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG, improved effector functions of NG, especially in cases of CP. Thus, following IVIG treatment, a reduced number of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG subpopulations was fully recovered in CP, while it increased 1.5 times in NS, and the content of diagnostically significant CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG subpopulation showed a significantly decrease, both in CP (2-fold) and in NS (2.6-fold). However, this index remained higher than the content of this subpopulation in healthy newborns. At the same time, we have noted the restorative or modulatory effects by changing density of trigger molecules in NG subpopulations. Limitation of the negative NG transformation in their functionally significant subpopulations in newborns with CAP and NS was accompanied by positive clinical effects, i.e., optimization of antibiotic therapy, reduced duration of treatment, and improved mortality rates.

Keywords: neutrophilic granulocytes, phenotype, dysfunctions, congenital pneumonia, neonatal sepsis, intravenous immunoglobulins

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.

Введение

Ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных в Российской Федерации и за рубежом занимают такие тяжелые бактериальные инфекционные болезни как неонатальный сепсис (НС) и врожденная пневмония (ВП). Оптимизация диагностических и лечебных подходов, использование современных технологий выхаживания доношенных и недоношенных новорожденных улучшили выживаемость, но тем не менее летальность при тяжелых бактериальных инфекциях по-прежнему высока – при ВП составляет от 10% до 38% [8, 14], а при НС – от 20% до 80% [8, 11, 25].

Ведущее значение при тяжелых бактериальных локальных (ВП) и генерализованных (НС) заболеваниях принадлежит синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, в том числе развитием дисрегуляции иммунной системы [7, 22]. Гиперэргический вариант характеризуется значительной активацией врожденного иммунитета, вызванной повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, в то время как гипоэргический вариант характеризуется дефектным или неадекватным ответом иммунной системы на инфекционный процесс и является прогностически более неблагоприятным [1, 2, 4, 9, 10, 13, 19, 24, 26, 27, 29]. Использование в лечебной тактике неадекватной антибактериальной терапии и отсутствие коррекции дисфункций иммунной системы может привести к смене гиперэргического варианта иммунных нарушений на гипоэргический вариант [3, 13].

Противовоспалительная направленность иммунного ответа, регистрируемая в более поздние

сроки развития инфекционно-воспалительного процесса, связана с активацией эффекторных механизмов адаптивного иммунитета и синтезом противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4), что приводит к элиминации патогенов, прекращению бактериемии и разрешению очагов воспаления [7, 19].

Функциональная некомпетентность иммунной системы новорожденных, антенатальные и интранатальные инфекционные риски способствуют повышенной восприимчивости к патогенам и усугублению дисрегуляции иммунной системы [9, 15] вплоть до развития так называемого «иммунологического паралича» – отсутствия ответа иммунной системы, что нарушает клиренс патогенов и их токсинов и приводит к полиорганной недостаточности (дисфункции трех и более систем организма), с высокой вероятностью летального исхода [17, 19, 21, 23, 27, 28].

В клинической картине НС могут встречаться случаи наличия единичного очага инфекции или сочетания нескольких очагов. В то же время в 100% случаев НС у детей различного гестационного возраста сопровождается полиорганной недостаточностью [11], что увеличивает риск летальных исходов [12]. При этом наиболее значимыми клинико-лабораторными предикторами летального исхода при НС являются кома, высокий уровень лактата в крови и тяжелая тромбоцитопения [12]. Клиническая симптоматика ВП полиморфна и характеризуется дыхательной недостаточностью разной степени выраженности, интоксикационным синдромом, повреждением различных систем организма (нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и т. д.), токсико-метаболическими нарушениями [18].

Лечение ВП и НС сопряжено с рядом сложностей как на диагностическом этапе – оценка и прогнозирование инфекционных рисков, верификация нередко проблемных возбудителей, обладающих резистентностью к широкому спек-

тру антибактериальных препаратов, полиморфизм клинической симптоматики, отсутствие надежных лабораторных ориентиров, свидетельствующих о прогрессировании бактериального процесса и усугублении тяжести течения заболевания, так и на этапе выбора терапевтической тактики. Традиционно лечение ВП и НС включает антибактериальную (этиотропную) терапию, патогенетическую терапию и симптоматическую терапию для создания оптимальных условий адаптации новорожденных [9, 10, 13], которое не всегда приводит к достижению ожидаемого позитивного эффекта в более ранние сроки и не учитывает имеющейся дисрегуляции иммунной системы, что обосновывает необходимость использования иммунотерапевтических стратегий.

В клинической практике для реставрации механизмов антибактериального иммунитета и, в первую очередь, дефицита IgG, при ВП и НС показаны и успешно использовались ВВИГ [11, 13]. Тем не менее работа по изучению влияния ВВИГ на фенотип субпопуляций НГ, непосредственно отвечающих за функциональный потенциал клеток, не проводилась. Вместе с тем при воспалении может быстро происходить изменение плотности экспрессии молекул (CD11b, CD64, CD32, CD16) – триггеров биоцидности НГ, способных инициировать фагоцитоз, антителозависимую цитотоксичность (АЗКЦ), образование активных форм кислорода и NET [6, 16].

В связи с изложенным выявление изменений содержания и фенотипа субпопуляций НГ новорожденных при локальных генерализованных инфекционно-воспалительных процессах вызывает определенный интерес как с диагностической точки зрения, так и с целью оценки возможности реставрации фенотипа субпопуляций НГ и коррекции дисфункций НГ.

Целью исследования явилось изучение влияния внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированные субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и их функциональную активность у новорожденных с врожденной пневмонией и неонатальным сепсисом.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ДККБ (г. Краснодар). Под наблюдением находилось 60 доношенных новорожденных (27 девочек, 33 мальчика), родившихся с весом 2700–4050 г. Сформированы группы исследования с учетом нозологии и лечебной тактики.

Группа 1 – новорожденные дети с врожденной пневмонией (ВП) тяжелого течения до лечения, n = 19.

Группа 1.1 – новорожденные с ВП тяжелого течения весом 2700–4050 г, получавшие традиционную терапию и ВВИГ, n = 11.

Группа 1.2 – новорожденные с ВП тяжелого течения весом 2800–4000 г, в лечении которых применялась только традиционная терапия, n = 8.

Группа 2 – новорожденные дети с неонатальным сепсисом (НС) до лечения, n = 19.

Группа 2.1 – новорожденные с НС весом 2800–3800 г, получавших комплексное лечение с включением традиционной терапии и ВВИГ, n = 12.

Группа 2.2 – новорожденные с НС весом 2900–4000 г, получавших только традиционную терапию, n = 7.

Группа сравнения – здоровые доношенные новорожденные (n = 22, 10 девочек, 12 мальчиков) 3–7 суток жизни.

Оценка иммунологических параметров проводилась при поступлении на лечение и перед переводом из отделения реанимации и интенсивной терапии. Клинический эффект оценивался при выписке пациентов по следующим критериям: частота курсов антибактериальной терапии, необходимость и длительность респираторной поддержки, сроки госпитализации, летальность.

В периферической крови определяли «процент НГ субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ (FC 500, Beckman Coulter, США); оценивали плотность экспрессии рецепторов по MFI» [5].

«Фагоцитарную активность НГ» оценивали по показателям содержания активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, ФАН абс.); фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) – для характеристики процессов захвата *S. aureus* (штамм 209); процент переваривания (%П) и индекс переваривания (ИП)» для оценки завершенности фагоцитарного акта» [5]. Методом ИФА определяли уровень сывороточных IgA, IgM, IgG (Labsystems Multiskan Ascent, Финляндия, тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. После оценки нормальности распределения лабораторных показателей применялись непараметрические статистические критерии Вилкоксона–Манна–Уитни: в виде медианы и квартилей – Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Статистически значимые различия определяли при p < 0,05.

Результаты

Диагностический поиск факторов риска развития тяжелой локальной и генерализованной инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных показал, что по данным анамнеза 2/3

матерей детей с ВП и НС имели критериальные признаки иммунокомпрометированности, ассоциированные с инфекционными заболеваниями – острыми инфекционными заболеваниями респираторного тракта, обострением хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации во время беременности. Лабораторными иммунологическими критериями иммунокомпрометированности у новорожденных с ВП и НС явились повреждения механизмов антибактериального иммунитета, в частности дефицит IgG, что соотносится с уже известными ранее данными [9, 13]. Наряду с этим к нарушениям антибактериальной иммунной защиты при ВП и НС относят количественные и функциональные дефекты НГ, приводящие к снижению бактериального клиренса [3, 6].

Выявлено, что в ПК здоровых новорожденных циркулируют две субпопуляции, среди которых преобладает субпопуляция – CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ (96,5 (94,85-97,6) %) с высокой плотностью экспрессии по MFI CD16 и низкой – CD32, CD11b и субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ (1,3 (1,0-2,6) %) с высокой плотностью экспрессии CD16 и низкой CD64, CD32 и CD11b молекул. Представленные субпопуляции НГ участвуют в осуществлении адекватных антигенной нагрузке для детей данного возраста эффекторных функций НГ, прежде всего фагоцитоза, и элиминации патогенов.

У новорожденных с ВП и НС установлено изменение субпопуляционного состава и фенотипа НГ. У новорожденных детей наблюдалось негативное изменение соотношения исследуемых субпопуляций НГ. Отмечалось уменьшение доли CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ в 1,2 раза ($p < 0,05$) при ВП и в 1,9 раза при НС ($p < 0,05$) по отношению к показателям здоровых новорожденных. Наибольшую диагностическую значимость приобрело ярко выраженное многократное количественное увеличение CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ: в 18,7 раза при ВП ($p < 0,05$) и в 52,3 раза при НС ($p < 0,05$), что может служить критерием тяжести и прогрессирования бактериального процесса, а также неблагоприятного исхода вследствие нарушения эффекторного потенциала НГ. Так, дисфункции НГ, ассоциированные с негативной перестройкой фенотипа субпопуляций НГ и их представленностью в ПК новорожденных с ВП, связаны с дефектом их фагоцитарной и микробицидной активности – снижением фагоцитирующих НГ (ФАН), разобщением поглотительной и киллинговой способностей вследствие усиления захвата бактериального антигена. При НС дисрегуляция функциональной активности НГ, сопровождающаяся их негативной фенотипической трансформацией, выражалась количественным

дефицитом ФАН и при этом поглотительные и переваривающие возможности этих клеток были чрезмерно активированы, что свидетельствует об агрессивном потенциале НГ при генерализованном гнойно-воспалительном процессе.

Несомненный интерес представляет поиск возможности ремоделирования негативно измененных субпопуляций НГ (CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺) и восстановления функциональной активности НГ при ВП и НС.

Нашими исследованиями показано влияние ВВИГ на ремоделирование негативно трансформированных субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, ассоциированное с восстановлением функциональной активности НГ, при ВП и НС. ВВИГ, содержащие IgG, вводились внутривенно капельно в рекомендованной инструкцией суточной дозе через 24 часа течение 3 дней.

После лечения с применением ВВИГ в группе 1.1 новорожденных с ВП отмечалось восстановление до уровня здоровых новорожденных содержания CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ. Уровни экспрессии CD16 и CD32 были сопоставимы с показателями здоровых новорожденных, а MFI CD11b уменьшилась в 1,2 раза, оставаясь выше значений группы сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1).

В группе 1.2 детей, не получавших ВВИГ, оставалось сниженным количество CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, MFI CD11b уменьшался в 1,4 раза до показателей группы сравнения ($p > 0,05$), а уровень экспрессии CD32 и CD16 практически не менялся (рис. 1).

После лечения ВВИГ в группе 1.1 отмечалось снижение в 2 раза содержания диагностически значимой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ ($p < 0,05$). Переоснащение поверхностной мембраны НГ этой минорной субпопуляции связано с восстановлением сниженной до лечения MFI CD64, и повышенной до лечения MFI CD32 ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$). Плотность экспрессии CD11b уменьшилась в 1,4 раза, но полностью не восстановилась. Изменение плотности экспрессии MFI CD16 было в пределах группы сравнения ($p < 0,05$) (рис. 2).

В группе 1.2 новорожденных с ВП, не получавших ВВИГ, количество диагностически значимой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ не менялось по отношению к показателям группы 1.2 до лечения и было выше значений группы сравнения ($p_{1-2} < 0,05$). Отмечалось снижение MFI CD11b до значений, превышающих показатели группы сравнения (34,7 (31,2-49,1), против 23,4 (20,0-27,5) в группе сравнения, $p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, под влиянием иммунотерапии ВВИГ при ВП происходит позитивное ремодели-

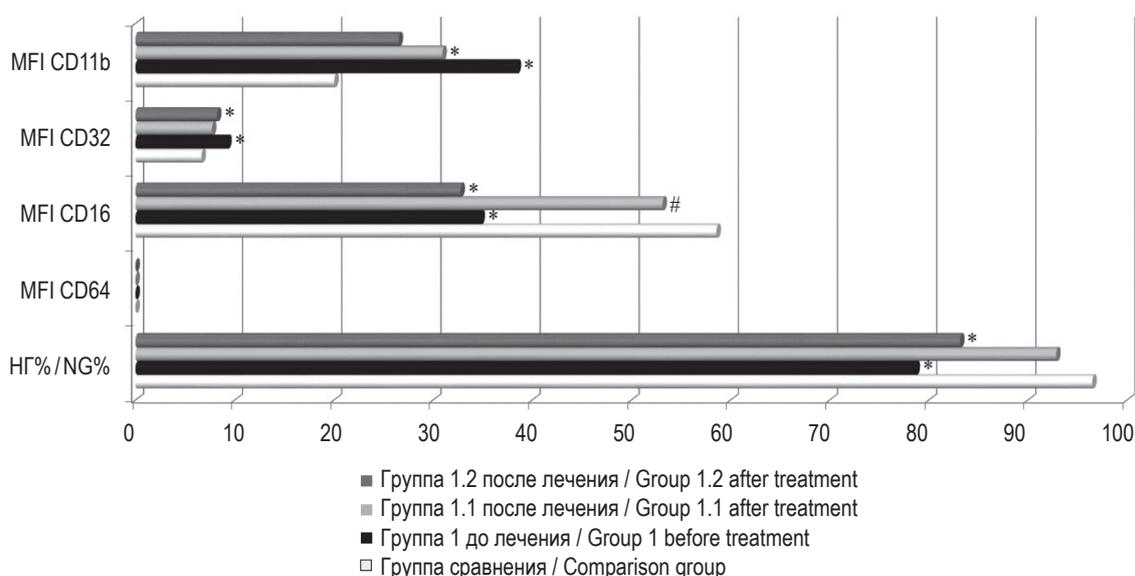


Рисунок 1. Эффекты влияния внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированную субпопуляцию CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при врожденной пневмонии
Примечание. * – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей группы 1 до и после лечения ($p < 0,05$).

Figure 1. Effects of intravenous immunoglobulins on negatively transformed CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocyte subpopulation in congenital pneumonia

Note. *, statistically significant differences in relation to the comparison group ($p < 0.05$); #, statistically significant differences in the parameters of group 1 before and after treatment ($p < 0.05$).

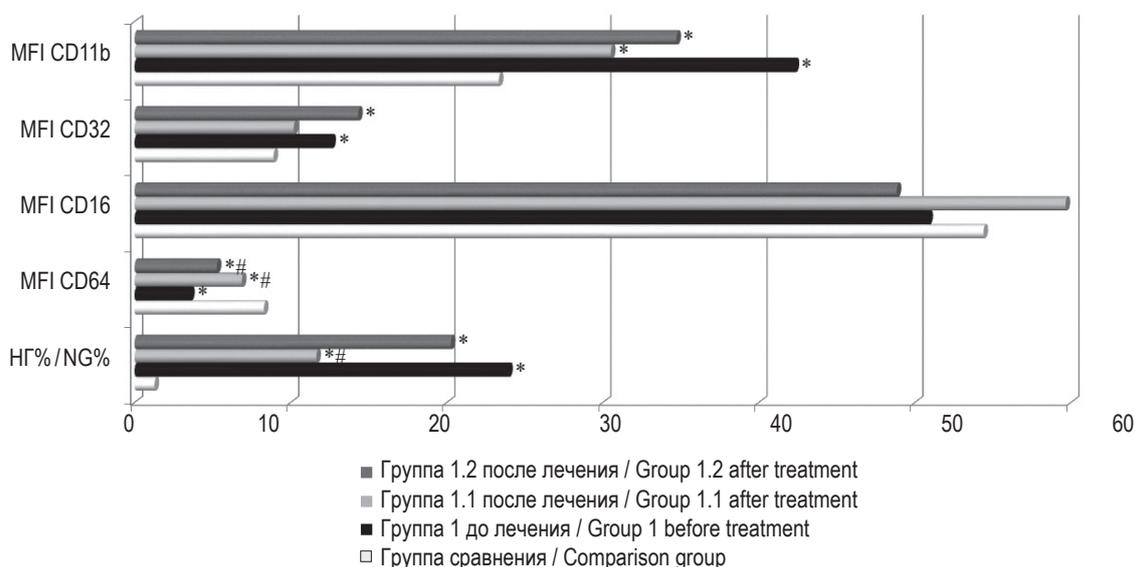


Рисунок 2. Эффекты влияния внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированную субпопуляцию CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при врожденной пневмонии
Примечание. * – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей группы 1 до и после лечения ($p < 0,05$).

Figure 2. Effects of intravenous immunoglobulins on negatively transformed CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocyte subpopulation in congenital pneumonia

Note. *, statistically significant differences in relation to the comparison group ($p < 0.05$); #, statistically significant differences in the parameters of group 1 before and after treatment ($p < 0.05$).

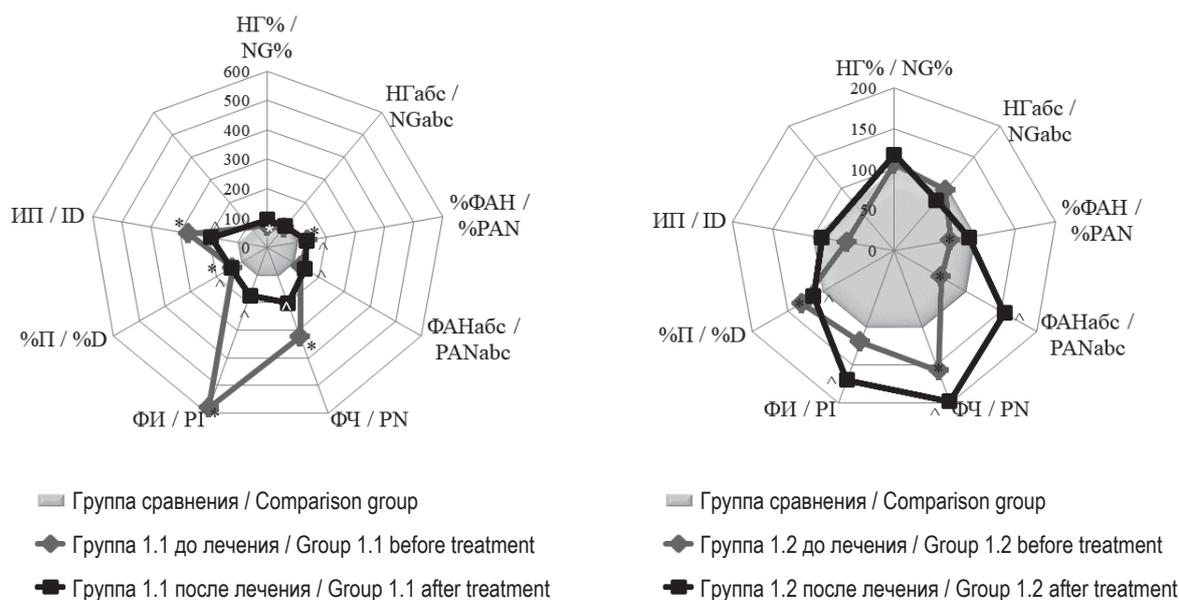


Рисунок 3. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных детей с врожденной пневмонией под влиянием внутривенных иммуноглобулинов (процент от группы сравнения)

Примечание. * – статистически значимые различия показателей группы 1.1 и группы 1.2 до лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); ^ – статистически значимые различия показателей группы 1.1 и группы 1.2 после лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Figure 3. Changes in the functional activity of neutrophilic granulocytes in newborns with congenital pneumonia under the influence of intravenous immunoglobulins (percentage of the comparison group)

Note. *, statistically significant differences in the indicators of group 1.1 and group 1.2 before treatment in relation to the comparison group ($p < 0.05$); ^, statistically significant differences in the indicators of group 1.1 and group 1.2 after treatment in relation to the comparison group ($p < 0.05$).

рование негативно трансформированных фенотипов субпопуляций НГ ($CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$) за счет более значимого восстановления как количественного соотношения субпопуляций НГ, так и мембранной экспрессии функционально-значимых рецепторов по сравнению с новорожденными с ВП, не получавшими ВВИГ. Данные фенотипические изменения НГ у новорожденных с ВП (группа 1.1) тесно ассоциированы с улучшением их функциональной активности с последующим клиренсом патогенов и регрессом воспаления, что сопровождается более выраженным клиническим эффектом.

Иммунозаместительная и иммуномодулирующая терапия ВП у новорожденных группы 1.1 способствовала сохранению в ПК на высоком уровне %ФАН (71,1 (64,2–76,9) % против 53,2 (51,2–57,3) % в группе сравнения, $p < 0,05$), ФАН абс. (3,4 (2,2–4,6) г/л против 2,3 (2,3–2,9) г/л в группе сравнения, $p < 0,05$), способности НГ к захвату бактериального антигена – ФЧ 5,5 (5,4–7,4), ФИ – до 2,4 (2,3–4,9) ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$) и переваривающей активности (рис. 3).

После проведения традиционной терапии в группе 1.2 произошла активация фагоцитарной функции НГ вследствие повышения в 2,4 раза ФАН абс. до 3,6 (3,4–4,6) против 2,3 (2,2–2,9) в группе сравнения ($p < 0,05$), процессов поглощения – ФЧ в 1,6 раза (с 4,3 (3,5–5,3) до 5,4 (4,6–5,7) ($p > 0,05$) и ФИ в 1,2 раза (с 1,4 (1,1–1,8) до 1,7 (1,2–2,5) ($p > 0,05$), что оказалось выше показателей здоровых новорожденных. При этом киллинговая активность НГ незначительно снизилась по %П, по-прежнему превышая значения группы сравнения ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о продолжающейся антигенной стимуляции, отрицательном клиренсе патогенов и пролонгирует течение заболевания.

Нивелирование активированного функционального потенциала НГ у новорожденных группы 1.1 сопоставимо с регрессом воспалительного процесса и улучшением клинического статуса новорожденных с ВП при введении ВВИГ, что отражает позитивный эффект их влияния. Так, в группе 1.1 новорожденных с ВП при введении ВВИГ увеличилось на 6,8% (до 81,8%) количество детей, получивших 1–3 курса антибактериальной терапии, и, соответственно, уменьшилось

на 6,8% количество детей, получивших 4-6 курсов антибактериальных препаратов по сравнению с группой 1.2, что привело в целом к сокращению в 1,2 раза их курсового использования, в т. ч. в 3 раза антибиотиков резерва. Количество детей, нуждающихся в респираторной поддержке (ИВЛ) более 3 суток, уменьшилось на 17%. В 1,4 раза сокращалось количество койко-дней, проведенных в реанимационном отделении и в лечебном учреждении ($p_{1-2} < 0,05$). Летальность в группах детей с ВП, получивших и не получивших ВВИГ, составила 0%.

В группе 2.1 новорожденных с НС после введения ВВИГ в 1,5 раза увеличилось содержание $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$ с 50,6 (50,0-64,9) % до 76,3 (68,6; 80,3) % ($p < 0,05$), не достигнув значений здоровых детей ($p < 0,05$), тогда как количество данной доминирующей субпопуляции у детей с ВП, получивших ВВИГ (группа 1.1), полностью восстановилось. Выявлены тенденции модулирующего влияния ВВИГ на уровень экспрессии $CD11b$, $CD16$, $CD32$ ($p_{1-2} > 0,05$). Однако MFI $CD16$ оставался в 2,4 раза ниже, а MFI $CD32$ в 1,5 раза выше показателей группы сравнения ($p_{1-2} < 0,05$) (рис. 4).

В группе 2.2 новорожденных с НС, как и в группе 1.2 новорожденных с ВП, не получивших ВВИГ, отмечался незначительный количественный прирост субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$, по отношению к показателям группы 2, оставаясь в 1,8 раза ниже значений группы сравнения ($p < 0,05$). Выявлено незначительное увеличение MFI $CD16$, ($p < 0,05$), на фоне неменяющихся уровней экспрессии $CD32$ и $CD11b$ (рис. 4).

В группе 2.2 новорожденных с НС, получивших ВВИГ, выявлено снижение в 2,6 раза содержания $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$ с 67,1 (60,9-70,1) % до 25,8 (20,2-29,6) %, но данный показатель не достиг значений группы сравнения — 1,3 (1,0-2,6) ($p < 0,05$). Касательно плотности экспрессии функционально значимых рецепторов изменения выявлены в отношении MFI $CD64$ и MFI $CD16$ в виде их увеличения с нормализацией плотности экспрессии только $CD64$, а MFI $CD16$ оставался ниже значений группы сравнения ($p < 0,05$) (рис. 5).

Количественные изменения субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$ в группе 2.2 новорожденных с НС, не получивших ВВИГ, были однонаправленными по сравнению с группой 2.1, но менее значимыми. Отмечалось снижение содержания данной субпопуляции до 40,9 (35,6-47,3) % против 67,1 (60,9-70,1) % до лечения ($p < 0,05$) и 1,3 (1,0-2,6) % в группе сравнения ($p < 0,05$). По отношению к началу лечения и группе сравнения значимо увеличивались лишь

показатели плотности экспрессии $CD16$ и $CD11b$ (рис. 5).

Исследования фенотипа НГ у детей с НС при использовании в лечении ВВИГ показали более выраженную позитивную направленность в изменении субпопуляционного состава НГ по сравнению с новорожденными с НС, находившимися на традиционной терапии, что связано с увеличением сниженной до лечения субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$ и снижением в 2,6 раза диагностически значимой субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+НГ$, которая была в 52 раза выше до лечения. Данные изменения сопровождалась и позитивной перестройкой мембранной экспрессии, выражающейся в модулирующем характере влияния ВВИГ на уровень плотности экспрессии рецепторов.

Наряду с ремоделированием негативно трансформированных субпопуляций НГ при введении ВВИГ наблюдались позитивные изменения в фагоцитарной и киллинговой активности НГ.

Использование ВВИГ у детей с НС (группа 2.1) привело к увеличению %ФАН с 53,5 (47,25-65,00) % до 56,5 (33,25-64,75) % в пределах группы сравнения ($p > 0,05$). Способность НГ к поглощению снижалась (ФЧ, ФИ), но оставалась активированной в сравнении с показателями здоровых детей ($p_{1-2} < 0,05$). При этом киллинговая активность НГ восстанавливалась (ИП, $p > 0,05$) (рис. 6). Данные изменения свидетельствуют об улучшении согласованной работы поглощительных и переваривающих механизмов НГ у детей группы 2.1.

В группе 2.2 только традиционная терапия, в отличие от новорожденных группы 2.1, получивших ВВИГ, не приводила к нормализации количества НГ, которые оставались повышенными после лечения 61,0 (59,0-62,0) % и $5,3 (5,3-5,3) \times 10^9/л$ против 41,4 (39,1-42,3) % и $4,2 (4,0-4,3) \times 10^9/л$ в группе сравнения ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). В то же время абсолютное содержание активно фагоцитирующих НГ незначительно снижалось до $3,81 (3,53-3,98) \times 10^9/л$, по-прежнему, превышая показатель в группе сравнения ($p < 0,05$). После лечения сохранялся дисбаланс между процессами поглощения и киллинговой активностью НГ с активацией поглощительных механизмов (ФЧ, ФИ) и восстановлением переваривающей способности НГ (%П и ИП), что указывает на незавершенность фагоцитарной реакции (рис. 6).

Таким образом, при проведении иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии ВВИГ (группа 2.1) дисфункция НГ у новорожденных с НС, проявившаяся дефицитом активно фагоцитирующих клеток и гиперактивированными поглощительными и киллинговыми механизмами более эффективно устранялись. Прове-

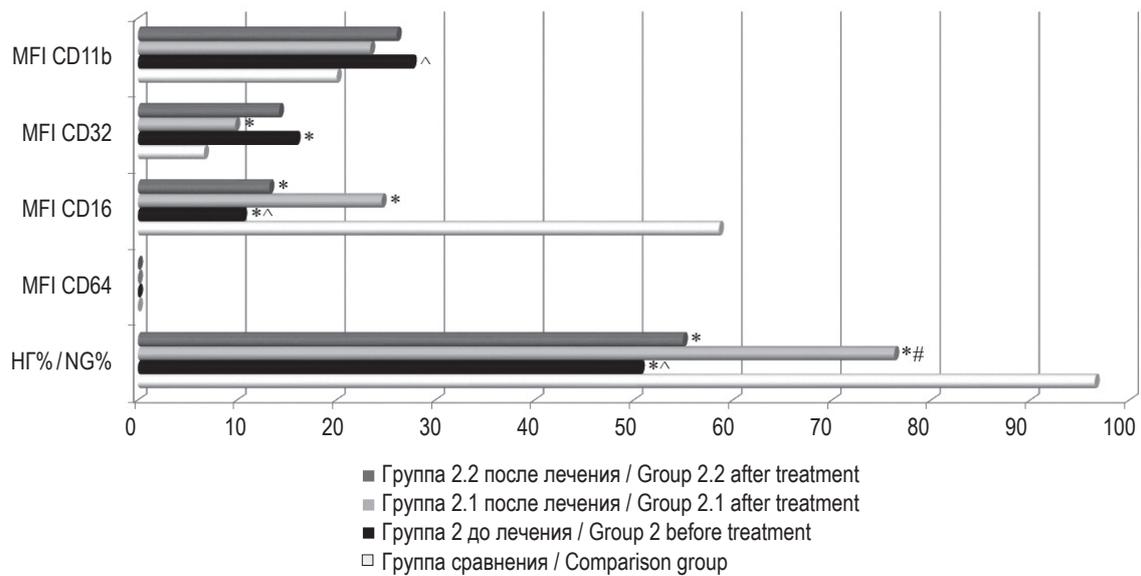


Рисунок 4. Эффекты влияния внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированную субпопуляцию CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с неонатальным сепсисом
Примечание. * – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей группы 2 до и после лечения ($p < 0,05$); ^ – статистические значимые различия между группой 1 и группой 2 до лечения.

Figure 4. Effects of intravenous immunoglobulins on the negatively transformed CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocyte subpopulation in newborns with neonatal sepsis

Note. *, statistically significant differences in relation to the comparison group ($p < 0.05$); #, statistically significant differences in the parameters of group 2 before and after treatment ($p < 0.05$); ^, statistically significant differences between group 1 and group 2 before treatment.

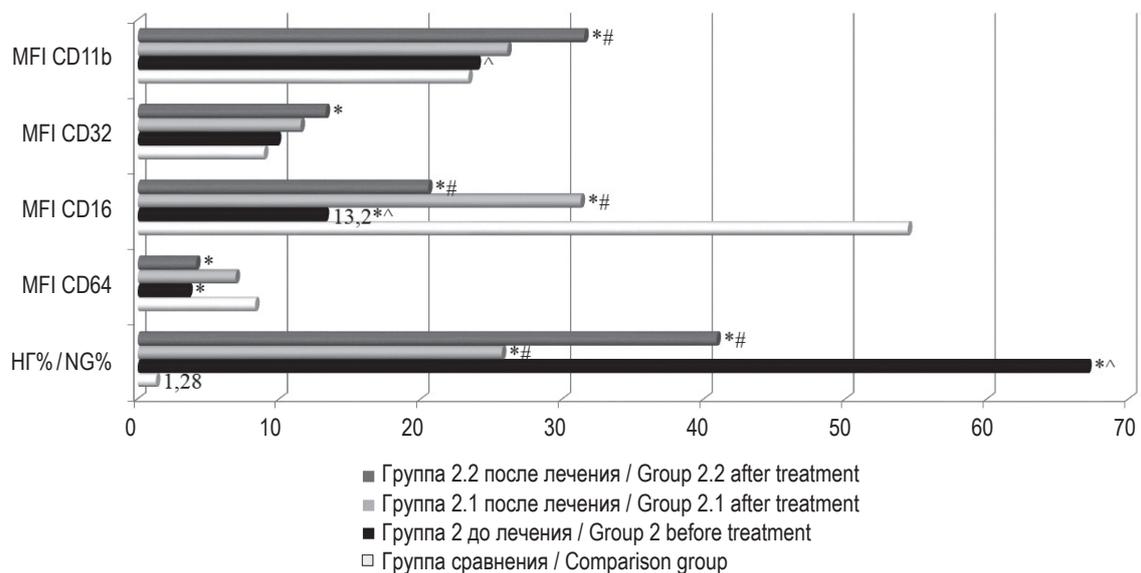


Рисунок 5. Эффекты влияния внутривенных иммуноглобулинов на негативно трансформированную субпопуляцию CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у новорожденных с неонатальным сепсисом

Примечание. * – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей группы 1 и группы 2 до и после лечения ($p < 0,05$).

Figure 5. Effects of intravenous immunoglobulins on the negatively transformed CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocyte subpopulation in newborns with neonatal sepsis

Note. *, statistically significant differences in relation to the comparison group ($p < 0.05$); #, statistically significant differences in the parameters of group 2 before and after treatment ($p < 0.05$); ^, statistically significant differences between group 1 and group 2 before treatment.

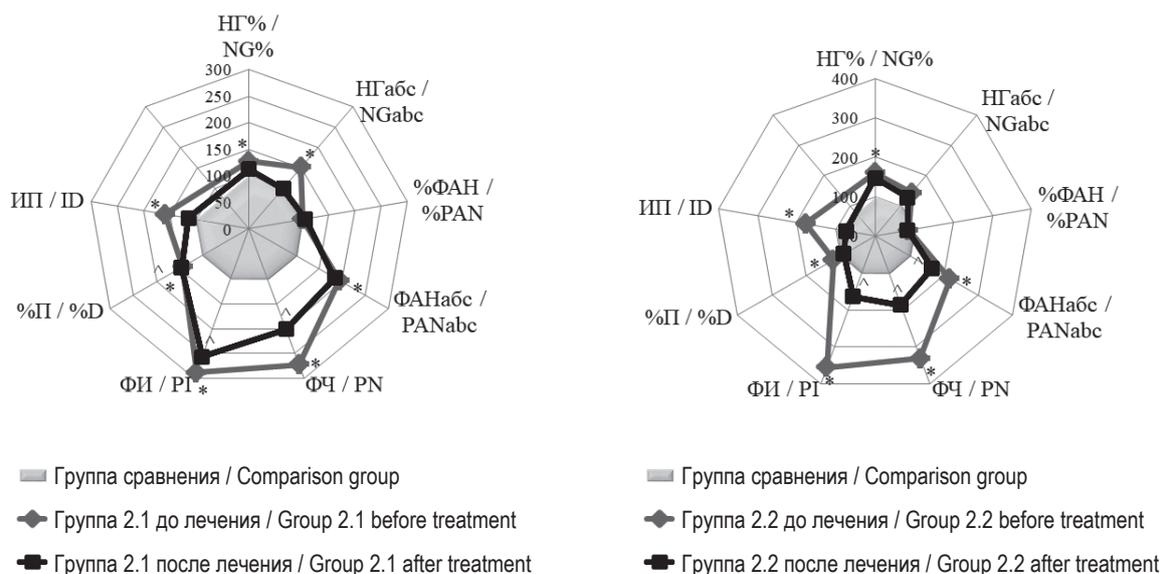


Рисунок 6. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных детей с неонатальным сепсисом под влиянием внутривенных иммуноглобулинов (процент от группы сравнения)

Примечание. * – статистически значимые различия показателей группы 2.1 и группы 2.2 до лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); ^ – статистически значимые различия показателей группы 2.1 и группы 2.2 после лечения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Figure 6. Changes in the functional activity of neutrophilic granulocytes in newborns with neonatal sepsis under the influence of intravenous immunoglobulins (percentage of the comparison group)

Note. *, statistically significant differences in the indicators of group 2.1 and group 2.2 before treatment in relation to the comparison group ($p < 0.05$); ^, statistically significant differences in the indicators of group 2.1 and group 2.2 after treatment in relation to the comparison group ($p < 0.05$).

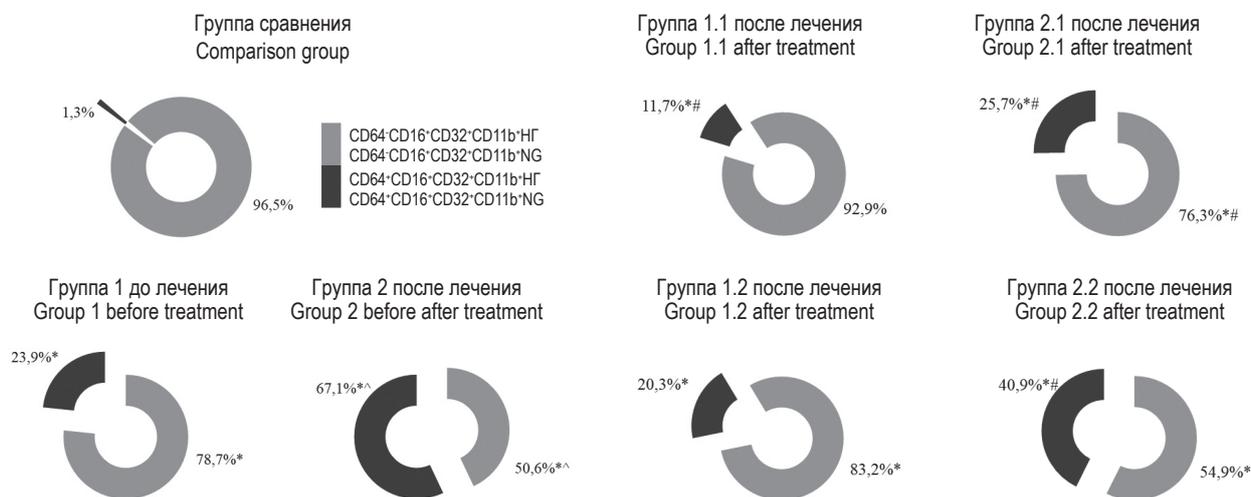


Рисунок 7. Изменение соотношения субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁻ у новорожденных с врожденной пневмонией и неонатальным сепсисом до и после лечения

Примечание. * – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей группы 1 и группы 2 до и после лечения ($p < 0,05$).

Figure 7. Change in the ratio of subpopulations of neutrophilic granulocytes CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁻ in newborns with congenital pneumonia and neonatal sepsis before and after treatment

Note. *, statistically significant differences in relation to the comparison group ($p < 0.05$); #, statistically significant differences between group 1 and group 2 before and after treatment ($p < 0.05$).

дение терапии без включения ВВИГ (группа 2.2) не привело к восстановлению количества НГ, в том числе активно фагоцитирующих, и их функционального микробицидного потенциала, что нарушает клиренс патогенов, способствует более длительному и тяжелому течению НС, ухудшает прогноз и исход заболевания.

Клинический эффект при введении ВВИГ новорожденным с НС (группа 2.1) по сравнению с новорожденными, находящимися на традиционной терапии, заключался в сокращении на 21,4% детей, получавших 4-6 курсов антибактериальной терапии (50%), в 1,2 раза количества курсов антибактериальных препаратов, в том числе в 1,5 раза антибиотиков резерва, уменьшении на 9,3% количества новорожденных с необходимостью респираторной поддержки более 3 дней (ИВЛ). При оценке критериев качества оказания медицинской помощи показатель летальности был на 5% ниже в группе 2.1 детей, которым проводилась инфузия ВВИГ (10,53%) по сравнению с группой 2.2 детей, не получавших ВВИГ в комплексном лечении (15,7%). Отмечено уменьшение на 14% количества койко-дней, проведенных в ЛПУ, в группе новорожденных с НС, получивших ВВИГ.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о различной негативной трансформации доминирующей субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ у новорожденных с ВП и НС, при этом наибольшую диагностическую значимость приобретает количественное увеличение субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ по мере утяжеления бактериального процесса. Результатом проведения комплексного лечения с включением ВВИГ новорожденных с ВП и НС установлено позитивное ремоделирование поверхностной мембраны субпопуляций НГ, что сочетается с улучшением фагоцитарной и микробицидной активности НГ и хорошими клиническими эффектами (рис. 7).

Важно отметить и то, что в группах детей с ВП и НС после лечения не произошло перестройки до полного восстановления негативной фенотипической трансформации исследуемых мажорной и минорной субпопуляций НГ, функциональной состоятельности НГ, особенно на фоне использования только традиционной терапии. Сохраняющаяся дисрегуляция в системе НГ при локальных и генерализованных бактериальных процессах у новорожденных после лечения отражает глубину выявленных дефектов, возникших и усугубленных в период становления иммунных реакций, что обосновывает необходимость даль-

нейшего мониторинга системы НГ и коррекции нарушений.

Заключение

Исследованиями установлены нарушения антибактериального иммунитета у детей с острой бактериальной локальной (ВП) и генерализованной (НС) инфекционно-воспалительной патологией, связанные как с дефектом гуморального иммунитета – дефицит IgG, так и с реализацией дефектного функционирования НГ – негативная трансформация субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и их эффекторных функций. Выбор иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии ВВИГ и ранее используемых при тяжелых острых бактериальных инфекциях новорожденных (ВП, НС), протекающих с дефицитом IgG, обоснован дополнительно позитивным модулированием дисфункций НГ. С одной стороны, это связано с непосредственным взаимодействием IgG с Fc-рецепторами ($CD64$, $CD32$, $CD16$) функционально-значимых субпопуляций ($CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ) и последующим улучшением эффекторных функций НГ – фагоцитарной и киллинговой активности. В то же время, получены данные, свидетельствующие об изменении субпопуляционного состава НГ и оснащенности их мембранными рецепторами на фоне проводимого лечения. Установлено, что у новорожденных с ВП сниженное количество субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ после проведения иммунотерапии ВВИГ полностью восстановилось, а при НС увеличилось в 1,5 раза, не достигнув показателей здоровых новорожденных. Количество субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ, имеющей особое диагностическое значение, увеличение которой свидетельствует о тяжести бактериального процесса, после терапии ВВИГ значительно снизилось как при ВП (в 2 раза), так и при НС (в 2,6 раза), оставаясь выше содержания данной субпопуляции у здоровых новорожденных. Существенно менялась в рамках проведения иммунотерапии ВВИГ представленность триггерных молекул на НГ субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ с нормализацией или модулирующим характером изменений их плотности экспрессии. Однако эффект позитивного ремоделирования субпопуляций НГ и их фенотипа более очевиден при использовании в терапевтической тактике ВВИГ при локальных (ВП) и генерализованных (НС) инфекционно-воспалительных заболеваниях по сравнению с сохраняющейся дезорганизацией поверхностной

мембраны при проведении терапии без включения ВВИГ, что сочеталось с улучшением фагоцитарной и киллинговой активности НГ в большей степени при ВП, чем при НС.

Репрограммирование фенотипа НГ и их функциональной активности на фоне проводимой терапии, в том числе с включением иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии ВВИГ, может быть ориентиром эффективности проводимых лечебных мероприятий. Лимитирование негативной перестройки субпопуляций НГ (CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺

и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺), опосредующих функциональные возможности НГ, сопровождалось позитивными клиническими эффектами у новорожденных с локальной (ВП) и генерализованной (НС) бактериальной инфекцией, связанными с регрессом воспалительного процесса, оптимизацией антибактериальной терапии, сокращением длительности проведения реанимационных мероприятий, уменьшением продолжительности лечения и улучшением показателя летальности, особенно при НС.

Список литературы / References

1. Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры – проблемы и перспективы // Педиатрия, 2017. Т. 96, № 1. С. 123-134. [Velkov V.V. Neonatal sepsis: hemocultures and biomarkers – problems and prospects. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2017, Vol. 96, no. 1, pp. 123-134. (In Russ.)]
2. Иванова О.Н., Григорьев Е.В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2020. Т. 17, № 6. С. 72-79. [Ivanova O.I., Grigoriev E.V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, pp. 72-79. (In Russ.)]
3. Иванов Д.О. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? // Трансляционная медицина, 2014. № 1. С. 53-61. [Ivanov D.O. Systemic inflammatory response in neonatal sepsis: the same whether it? *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2014, no. 1, pp. 53-61. (In Russ.)]
4. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Чеботаева Л.И., Шишкина Т.Н. Лабораторные маркеры ранней диагностики неонатального сепсиса // Анестезиология и реаниматология, 2015. № 3. С. 11-15. [Kucherov Y.I., Zhirkova Y.V., Chebotaeva L.I., Shishkina T.V. Laboratory markers for early diagnosis of neonatal sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology*, 2015, no. 3, pp. 72-79. (In Russ.)]
5. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евлевский А.А. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. Краснодар, 2017. 52 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Yevlevsky A.A. Methods for comprehensive assessment of the functional activity of neutrophil granulocytes in health and disease (guidelines)]. *Krasnodar*, 2017. 52 p.
6. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. Великобритания, США, Москва: Capricorn Publishing, 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Evglevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophilic granulocytes: reflection in the mirror of modern concepts]. UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing, 2018. 338 p.
7. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Буева Ж.В., Редина Н.В., Шульга Р.А., Салазкина Т.А., Леонтьук Н.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС // Общая реаниматология, 2009. Т. 5, № 6. С. 21-30. [Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V., Buyeva Z.V., Redina N.V., Shulga R.A., Salazkina T.A., Leontyuk N.V. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm neonates with acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2009, Vol. 5, no. 6, pp. 21-30. (In Russ.)]
8. Перепелица С.А., Смердова Е.Ф. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование) // Общая реаниматология, 2018. Т. 14, № 4. С. 5-14. [Perepelitsa S.A., Smerdova E.F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2018, Vol. 14, no. 4, pp. 4-14. (In Russ.)]
9. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия, 2012. Т. 91, № 3. С. 32-38. [Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and about modern approaches to its treatment. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 32-38. (In Russ.)]
10. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Гельфанда Б.Р. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Ed. Gelfand B.R.]. Moscow: MIA-MED, 2017. 408 p.
11. Солдатова И., Панкратьева Л., Дегтярева М., Омеляновский В., Авксентьева М., Свешникова Н., Цфасман Ф., Кулинчик Т., Деркач Е. Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эф-

- фективности иммунозаместительной терапии // Вопросы современной педиатрии, 2011. Т. 10, № 6. С. 52-61. [Soldatova I., Pankratyeva L., Degtyareva M., Omelyanovskiy V., Avksentyeva M., Sveishnikova N., Tsfasman F., Kulinchik T., Derkach E. Clinical and immunopathologic characteristics of early neonatal sepsis in infants of different gestational age and clinical and economical evaluation of immunosupportive therapy efficacy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2011, Vol. 10, no. 6, pp. 52-61. (In Russ.)]
12. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В., Кошкина А.Д., Хасанова Г.Р. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019. Т. 64, № 5. С. 176-182. [Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Dontsova N.V., Koroleva P.V., Koshkina A.D., Khasanova G.R. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2019, Vol. 64, no. 5, pp. 176-182. (In Russ.)]
13. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2016. Т. 2. 733 с. [Shabalov N.P. Neonatology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 733 p.
14. Шеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации // Неонатология: новости, мнения, обучение, 2016. № 2. С. 61-66. [Schegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.I. Congenital pneumonia as a cause of perinatal mortality in the Russian Federation. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training* 2016, no. 2, pp. 61-66. (In Russ.)]
15. Anderson-Berry A.L., Bellig L.L., Ohning B.L. Neonatal Sepsis Medicine. Medscape, 2011. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>.
16. Bournazos S., Wang T.T., Ravetch J.V. The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells. *Microbiol. Spectr.*, 2016, Vol. 4, no. 6, 10.1128/microbiolspec.MCHD-0045-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0045-2016.
17. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2013, Vol. 60, no. 2, pp. 367-389.
18. Costa S., Rocha G., Leito A., Guimaraes H. Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012, Vol. 25, no. 7, pp. 992-994.
19. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front. Pediatr.*, 2022, Vol. 10, 840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288.
20. Hellebrekers P., Vriskoop N., Koenderman L. Neutrophil phenotypes in health and disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 48, no. 2, e12943. doi: 10.1111/eci.12943.
21. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 260-268.
22. Madsen-Bouterse S.A., Romero R., Tarca A.L., Kusanovic J.P., Espinoza J., Kim C.J., Kim J.-S., Edwin S.S., Gomez R., Draghici S. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 63, no. 1, pp. 73-92.
23. Raymond S.L., Storz J.A., Mira J.C., Larson S.D., Wynn J.L., Moldawer L.L. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front. Pediatr.*, 2017, Vol. 5, 14. doi: 10.3389/fped.2017.00014.
24. Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., Hartog C.S. New Approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, Vol. 25, no. 4, pp. 609-634.
25. Rennie J.M. Textbook of Neonatology E-Book – Elsevier Health Sciences, 2012. 1375 p.
26. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 170-178.
27. Singh M., Alsaleem M., Gray C.P. Neonatal sepsis. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>.
28. van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol. Cell. Pediatr.*, 2017, Vol. 4, 4. doi: 10.1186/s40348-017-0070-1.
29. Wynn J., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.*, 2010, Vol. 37, no. 2, pp. 307-337.

Авторы:

Нестерова И.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинической и 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», Москва, Россия

Authors:

Nesterova I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, 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 of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Ковалева С.В. — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, 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 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Ломтаидзе Л.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Смерчинская Т.В. — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

Чапурина В.Н. — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Kovaleva S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Lomtatidze L.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Smerchinskaya T.V., Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Unit for Newborns No. 1, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Chapurina V.N., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 25.10.2022
Принята к печати 16.02.2023

Received 25.10.2022
Accepted 16.02.2023