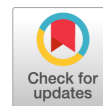


СИНТЕТИЧЕСКИЙ ТИМИЧЕСКИЙ ГЕКСАПЕПТИД В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ И НОРМАЛИЗАЦИИ ПРОФИЛЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С МЕСТНЫМ НЕОТГРАНИЧЕННЫМ ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ



С.В. Ковалева¹, В.Н. Чапурина¹, Л.В. Ломтатидзе¹, Д.Э. Лягуша², Ю.В. Тетерин¹,
Н.К. Барова^{1,2}, К.И. Мелконян¹

¹ ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

² ГБУЗ Детская краевая клиническая больница Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

Резюме. Изучение дисрегуляторных нарушений иммунной системы, лежащих в иммунопатогенезе тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), важно для разработки новых терапевтических тактик, направленных на восстановление антибактериальной иммунной защиты. Острый перитонит (ОП) — тяжелое ГВЗ брюшной полости, особенности течения и распространенность которого находятся в прямой зависимости как от проводимого лечения, так и от цитокинового баланса и адекватной работы клеток иммунной системы. Цель: оценить эффективность модулирующих влияний на дефектное функционирование иммунной системы и уровни провоспалительных цитокинов синтетического тимического гексапептида, являющегося действующей субстанцией препарата Имунофан, включенного в комплексное послеоперационное лечение иммунокомпromетированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом. Проведено клиничко-иммунологическое обследование 20 иммунокомпromетированных детей 5–12 лет с местным неотграниченным ОП до начала (группа исследования 1 — ГИ1) и после (группа исследования 1а — ГИ1а) комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии с использованием синтетического тимического гексапептида (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine), 20 условно здоровых детей (группа сравнения, ГС). Оценены содержание Т- и В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК)

Адрес для переписки:

Ковалева Светлана Валентиновна
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4,
ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский
университет.
Тел.: 8 (918) 989-11-76.
E-mail: 3483335@mail.ru

Contacts:

Svetlana V. Kovaleva
350063, Russian Federation, Krasnodar, Mitrofan Sedin str., 4,
Kuban State Medical University.
Phone: +7 (918) 989-11-76.
E-mail: 3483335@mail.ru

Для цитирования:

Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В., Лягуша Д.Э., Тетерин Ю.В., Барова Н.К., Мелконян К.И. Синтетический тимический гексапептид в коррекции нарушений антибактериальной иммунной защиты и нормализации профиля провоспалительных цитокинов у иммунокомпromетированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 615–622. doi: 10.15789/2220-7619-STH-16743

Citation:

Kovaleva S.V., Chapurina V.N., Lomtadidze L.V., Lyagusha D.E., Teterin Yu.V., Barova N.K., Melkonyan K.I. Synthetic thymic hexapeptide in the correction of alterations of antibacterial immune defense and normalization of the profile of proinflammatory cytokines in immunocompromized children with local unlimited acute peritonitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 615–622. doi: 10.15789/2220-7619-STH-16743

(CYTOMICS FC500, США), уровней сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-18 (ИФА), фагоцитарная и микробицидная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ). В ГИ1 до лечения выявлено снижение количества Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁻, Т-хелперов CD3⁺CD4⁺, ЦТЛ-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ на фоне значительного уменьшения содержания ЕКК CD3⁻CD16⁺CD56⁺ и возрастания уровня В-лимфоцитов CD3⁻CD19⁺. Определены дефекты эффекторных функций НГ: нарушение киллинга бактериального антигена на фоне депрессии NADPH-оксидазной активности. Установлено, что при ОП у иммунокомпрометированных детей цитокиновый профиль в ГИ1 характеризовался гиперпродукцией изучаемых провоспалительных и нейтрофил-ассоциированных цитокинов. После проведенного комплексного лечения с включением иммуномодулирующей терапии в группе ГИ1а наблюдалось восстановление содержания Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁻, Т-хелперов CD3⁺CD4⁺, Т_{CTL}-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺, прирост количества ЕКК CD3⁻CD16⁺CD56⁺ на фоне снижения уровня В-лимфоцитов CD3⁻CD19⁺. Кроме того, отмечалась регрессия уровней провоспалительных, в том числе нейтрофил-ассоциированных, цитокинов, а также усиление эффекторных функций НГ за счет восстановления активности NADPH-оксидаз. Таким образом, восстановление иммунологических показателей при ОП приводит к более ранней регрессии гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости и к отсутствию послеоперационных осложнений. Клинико-иммунологические эффекты программы иммуномодулирующей терапии с включением фармпрепарата на основе гексапептида определяет целесообразность ее использования в послеоперационном периоде у иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным ОП.

Ключевые слова: острый перитонит, иммунокомпрометированность, дети, иммуномодулирующая терапия, гексапептид, цитокины.

SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE IN THE CORRECTION OF ALTERATIONS OF ANTIBACTERIAL IMMUNE DEFENSE AND NORMALIZATION OF THE PROFILE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN IMMUNOCOMPROMIZED CHILDREN WITH LOCAL UNLIMITED ACUTE PERITONITIS

Kovaleva S.V.^a, Chapurina V.N.^a, Lomtatidze L.V.^a, Lyagusha D.E.^b, Teterin Yu.V.^a, Barova N.K.^{a,b}, Melkonyan K.I.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Abstract. The study of dysregulatory disorders of the immune system underlying the immunopathogenesis of severe purulent-inflammatory diseases (PIDs) is important for development of new therapeutic tactics of restoring antibacterial defense. Acute peritonitis (AP) is a severe PID of the abdominal cavity, the course of which are dependent on the treatment, cytokine balance and adequate functioning of the immunity. Objective: to evaluate the modulating effects on the immune system and the levels of proinflammatory cytokines of the synthetic thymic hexapeptide, active substance of Imunofan, included in the complex postoperative treatment (CPOT) of immunocompromised children with local AP. Clinical and immunological examination of 20 immunocompromised children aged 5–12 years with local AP was carried out before (study group 1, SG1) and after (study group 1a, SG1a) CPOT including synthetic thymic hexapeptide (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine, HP), alongside 20 conditionally healthy children (comparison group, SG). The content of T and B lymphocytes, natural killer cells (NK), levels of serum pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-18, phagocytic and microbicidal activity of neutrophils (NG) were assessed. In SG1, before treatment, a decrease in the number of T lymphocytes, T helpers, CTL-lymphocytes, NK and an increase in the level of B lymphocytes was revealed. Defects in the effector functions of NG were determined: impaired bacterial antigen killing and decreased NADPH oxidase activity. It was established that in case of AP in immunocompromised children, the cytokine profile is characterized by overproduction of studied proinflammatory and neutrophil-associated cytokines. After complex treatment including immunomodulatory therapy, there was a restoration of the content of T lymphocytes, T helper cells, TCTL lymphocytes, an increase in the number of NK and decrease in the level of B lymphocytes. In addition, regression of the levels of inflammatory, including neutrophil-associated, cytokines and emergence of effector functions of NG due to restoration of NADPH oxidases activity, was noted. Thus, the restoration of immunological parameters in AP leads to earlier regression of the purulent-inflammatory process in the abdominal cavity and to the absence of postoperative complications. The clinical and immunological effects of the immunomodulatory therapy program with inclusion of the drug based on HP determines the feasibility of its use in the postoperative period in immunocompromised children with local AP.

Key words: acute peritonitis, immunocompromise, children, immunomodulatory therapy, hexapeptide, cytokines.

Введение

Лечебные подходы при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях (ГВЗ) у детей традиционно направлены на элиминацию патогена и купирование гнойно-воспалительного процесса, но при этом зачастую не учитываются дисрегуляторные нарушения иммунной системы (ИС), лежащие в иммунопатогенезе данных заболеваний. В связи с чем чрезвычайно важен для иммунологии и хирургии детского возраста поиск новых терапевтических тактик, позволяющих восстанавливать механизмы антибактериальной иммунной защиты, и тем самым позитивно модифицировать течение гнойно-воспалительного процесса. По-прежнему, одним из наиболее тяжелых и опасных осложнений заболеваний органов брюшной полости с вовлечением в гнойно-воспалительный процесс брюшины является острый перитонит (ОП). За последние 30 лет летальность при развитии ОП, несмотря на совершенствование хирургических и терапевтических тактик, не достигла значительного снижения и составляет 25–30%, а при развитии синдрома полиорганной недостаточности резко возрастает до 50%, что определяет медицинскую и социальную значимость проблемы [1, 10]. Характер повреждения брюшины, распространенность гнойно-воспалительного процесса, особенности течения ОП находятся в прямой зависимости от адекватности как оперативного вмешательства, так и проводимой терапевтической тактики [3]. В то же время ОП рассматривается не только как исключительно хирургическая патология. Особенности состояния ИС каждого индивидуума определяют сценарий развития иммунного ответа при воспалении. Развитие отграниченного локального очага воспаления в брюшине прослеживается при адекватном реагировании ИС. Прогрессирование воспалительного процесса при ОП обусловлено дефектным реагированием ИС на инфекцию, что не обеспечивает полноценной элиминации патогенов. Зачастую гнойный ОП формируется на фоне уже имеющейся дисрегуляции ИС и иммунокомпрометации [9, 11].

При ОП активация клеток ИС, вовлеченных в воспаление и продуцирующих цитокины, происходит под влиянием микробных экзотоксинов и эндотоксинов, образующихся при деструкции тканей. Нарушение цитокинового баланса при ОП приводит к тому, что повышение уровней провоспалительных цитокинов гиперактивирует клетки иммунной системы, которые начинают оказывать деструктивное действие на ткани не только в очаге инфекции, но и в других органах, вследствие чего развивается синдром полиорганной недостаточности,

сепсис и септический шок. Таким образом, именно состояние противоинфекционных иммунных механизмов определяют клинический исход перитонита, а возможность выведения пациента из критического состояния при ОП в значительной мере связана с восстановлением адекватной работы ИС [11, 12].

В настоящее время проведены научные исследования, направленные на разработку персонализированных программ иммуномодулирующей терапии при ГВЗ различной локализации и степени тяжести. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавшем себя в лечении вторичного иммунодефицита при ГВЗ, является фармпрепарат Имунофан, основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический Гексапептид (фпГП, Arginyl-alphaaspartyl-lysyl-valyl-thyrosyl-argininum) [5, 9].

Гексапептид — синтетический фрагмент активного центра гормона тимопоэтина, обладает всеми биологически активными функциями тимического гормона [4]. ФпГП разрешен к применению в РФ у детей в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов и токсических состояний с 2-летнего возраста. Препарат оказывает иммунорегуляторное воздействие на Т-клеточный иммунитет, синтез цитокинов, функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ), моноцитов, тем самым усиливает эффективность антибактериальной терапии, профилактирует множественную лекарственную резистентность. ФпГП обладает гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами [5, 6]. Многовекторная направленность работы фпГП послужила основанием для его использования в данном исследовании.

Цель исследования — оценить эффективность модулирующих влияний на дефектное функционирование иммунной системы и уровни провоспалительных цитокинов синтетического тимического гексапептида, являющегося действующей субстанцией препарата Имунофан, включенного в комплексное послеоперационное лечение иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом.

Материалы и методы

В группу исследования (ГИ) были включены 20 детей обоего пола (12 мальчиков, 8 девочек) в возрасте 5–12 лет с диагнозом местный неотграниченный острый перитонит (ОП), поступивших на стационарное лечение в хирургическое отделение № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края (г. Краснодар). У детей с ОП были выявлены клинические критериальные признаки иммунокомпрометированности с использованием

программы «Иммунологический анамнез» [7]. Дети с ОП в течение 1 года переносили рекуррентные ОРВИ (более 10 в год), продолжительностью 10 и более дней, при этом наблюдалось присоединение бактериальных инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей с применением антибактериальной терапии (6 и более раз в год). При ОП у детей имела место плохая отвечаемость на стартовую эмпирическую антибактериальную терапию препаратами из группы цефалоспоринов 3-го поколения, что требовало последующей коррекции курса антибактериальной терапии в зависимости от выявленного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам и/или использования препаратов из группы резерва.

Сформированы 2 группы исследования: группа исследования 1 (ГИ1, $n = 20$) — дети с ОП до начала лечения; группа исследования 1а (ГИ1а, $n = 20$) — дети с ОП после окончания комплексного послеоперационного лечения с использованием иммуномодулирующей терапии. Группу сравнения (ГС) составили 20 условно здоровых детей сопоставимых по полу и возрасту.

Программа комплексного послеоперационного лечения включала в себя стандартную терапию (антибактериальную терапию препаратами групп карбопенемомов и/или гликопептидов, инфузионную, дезинтоксикационную и противогрибковую терапию) и иммуномодулирующую терапию с использованием внутримышечных инъекций фпГП (Имунофан) 45 мкг/мл 1 мл через 24 часа — 5 дней, далее через 48 часов — 1 день. Курсовая доза составила 270 мкг (6 инъекций).

Методом проточной цитометрии (Cytomics FC-50, Весктап Coulter, США) производилось фенотипирование лимфоцитов с использованием соответствующих МкАТ, меченных различными флюорохромами ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD19^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$) с вычислением ИРИ. Детекция цитокинового профиля осуществлялась методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) — сывороточные IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-18. «Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) определяли по показателям активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), процессов захвата (ФЧ, ФИ) и степени завершенности фагоцитарного акта (%П, ИП). NADPH-оксидазную активность — по показателям NBT-теста спонтанного и стимулированного (*S. aureus*), учитывая процент формазан-позитивных НГ (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ)» [8].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Анализ выборки проводился путем определения медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$). Для выявления статистически значимых различий между выборками использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Статистический анализ данных выполнялся с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2016 и StatPlus версии 2010.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного обследования детей ГИ1 до начала комплексного послеоперационного лечения отмечалось возрастание в 1,6 раза количества лейкоцитов ($p < 0,05$) за счет увеличения абсолютных и относительных значений НГ ($p_{1,2} < 0,05$) с палочкоядерным сдвигом 6,00 (4,50–12,00)% и снижения содержания лимфоцитов ($p_{1,2} < 0,05$) относительно показателей ГС (табл. 1).

Анализ полученных данных при изучении клеточного иммунитета детей с ОП до начала лечения позволил выявить снижение Т-лимфоцитов $CD3^+CD19$ ($p < 0,05$) за счет уменьшения как Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ ($p < 0,05$), так и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) $CD3^+CD8^+$ ($p < 0,05$), дефицит естественных киллерных клеток (ЕКК) $CD3^+CD16^+CD56^+$ ($p < 0,05$) на фоне возрастания В-лимфоцитов $CD3^+CD19^+$ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями ГС (табл. 1).

Изучение эффекторных функций НГ продемонстрировало наличие дефектов фагоцитарной и киллинговой активности. Так у детей ГИ1 в сравнении с показателями ГС на фоне гнойно-воспалительного процесса отсутствовали необходимые прирост активно-фагоцитирующих клеток (%ФАН) ($p > 0,05$) и усиление механизмов захвата бактериального антигена (ФЧ и ФИ, $p_{1,2} > 0,05$). При этом наблюдалось снижение переваривающей способности НГ (%П и ИП, $p_{1,2} < 0,05$), взаимосвязанной с отсутствием активации продукции кислородных радикалов в спонтанном (%ФПК и СЦИ, $p_{1,2} > 0,05$) и стимулированном (%ФПК и СЦИ, $p_{1,2} > 0,05$) NBT-тестах на фоне сохранения резервных возможностей НГ (КМ, $p > 0,05$) (табл. 2).

Цитокиновый профиль в ГИ1 характеризовался значительным увеличением содержания провоспалительных цитокинов. Так, выявлено увеличение в 14 раз IL-6 91,04 (62,90–96,21) пг/мл против 6,43 (6,22–6,67) пг/мл в ГС ($p < 0,05$), в 2,9 раза IL-1 β 13,25 (7,50–16,78) пг/мл относительно 4,61 (4,39–4,83) пг/мл в ГС ($p <$

0,05), в 1,6 раза TNF α 7,46 (6,62–12,14) пг/мл против 4,80 (2,20–5,90) пг/мл в ГС ($p < 0,05$) (рис.). Также отмечалось возрастание нейтрофил-ассоциированных цитокинов в ГИ1 IL-8 в 1,6 раза до 8,89 (7,31–11,67) пг/мл против 5,61 (3,67–6,98) пг/мл в ГС ($p < 0,05$) и в 2,3 раза IL-18 до 733,01 (576,89–956,61) пг/мл против 319,8 (64,8–339,8) пг/мл в ГС ($p < 0,05$) (рис.).

При оценке эффективности программы комплексного послеоперационного лечения с вклю-

чением иммуномодулирующей терапии с использованием фпГП у детей с местным неотграниченным ОП были выявлены следующие клинические эффекты. В 100% случаев через 2 (1,0–2,5) дня после начала использования иммуномодулирующей терапии происходила нормализация температурной реакции с одновременным купированием интоксикационного синдрома, а также отсутствовали ранние послеоперационные осложнения в виде нагноения швов.

Таблица 1. Показатели иммунного статуса иммунокомпromетированных детей 5–12 лет с ОП на фоне комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Table 1. Indicators of the immune status of immunocompromised children 5–12 years old with ap against the background of complex postoperative treatment including immunomodulatory therapy, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования до лечения(ГИ1) Study group before treatment (SG1)	Группа исследования после лечения (ГИ1а) Study group after treatment (SG1a)
WBC, $\times 10^9$ /л WBC, $\times 10^9$ /L	6,40 (5,00–7,20)	10,68 (7,27–15,99)*	6,95 (6,35–9,44)
ЛФ, % LY, %	37,25 (33,44–31,47)	18,00 (7,00–23,25)*	43,00 (35,50–48,50)* ^
ЛФ, $\times 10^9$ /л LY, $\times 10^9$ /L	2,47 (2,38–2,50)	1,86 (0,89–2,19)*	2,72 (2,32–3,53)^
НГ, % NG, %	57,00 (46,00–58,50)	76,50 (66,00–86,25)*	50,00 (46,00–62,00)^
НГ, $\times 10^9$ /л NG, $\times 10^9$ /L	3,65 (2,39–4,33)	7,84 (6,03–10,56)*	3,72 (2,56–4,28)^
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻ , % T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	75,73 (70,75–78,18)	59,67 (51,23–66,40)*	65,50 (57,65–72,84)
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻ , $\times 10^9$ /л T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁻ , $\times 10^9$ /L	1,85 (1,71–1,92)	1,27 (0,94–1,63)*	1,90 (1,74–2,28)^
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % T helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	46,95 (40,31–48,65)	30,85 (26,48–38,70)*	36,40 (35,60–40,75)
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9$ /л T helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9$ /L	1,06 (0,97–1,32)	0,66 (0,50–0,72)*	1,04 (0,93–1,42)^
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % CTL CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	34,73 (33,43–38,93)	23,70 (20,20–27,20)*	26,00 (23,30–31,20)*
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9$ /л CTL CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9$ /L	0,91 (0,79–0,98)	0,44 (0,34–0,62)*	0,76 (0,71–1,09)^
ИРИ CD4/CD8 IRI CD4/CD8	1,47 (1,39–1,49)	1,22 (1,13–1,60)	1,25 (1,03–1,61)
ЕКК, % CD3-CD16 ⁺ CD56 ⁺	19,88 (17,12–19,8)	5,30 (3,40–8,80)*	11,70 (9,30–17,70)^
ЕКК, $\times 10^9$ /л CD3-CD16 ⁺ CD56 ⁺ ЕКК, $\times 10^9$ /L CD3-CD16 ⁺ CD56 ⁺	0,48 (0,35–0,56)	0,10 (0,05–0,15)*	0,27 (0,25–0,38)^
В-лимфоциты CD3-CD19 ⁺ , % B lymphocytes CD3-CD19 ⁺ , %	11,42 (9,20–12,68)	27,10 (20,35–32,15)*	15,80 (8,70–17,74)^
В-лимфоциты CD3-CD19 ⁺ , $\times 10^9$ /л B lymphocytes CD3-CD19 ⁺ , $\times 10^9$ /L	0,28 (0,22–0,29)	0,53 (0,42–0,82)*	0,42 (0,25–0,59)

Примечание. * — отличия показателей исследуемых групп с острым перитонитом от показателей условно здоровых детей, $p < 0,05$;

^ — различия между группами исследования, $p < 0,05$.

Note. * — differences in the indicators of the study groups with acute peritonitis from the indicators of conditionally healthy children, $p < 0.05$;

^ — differences between study groups, $p < 0.05$.

Таблица 2. Показатели фагоцитарной и NADPH-оксидазной микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпromетированных детей 5–12 лет с ОП на фоне комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Table 2. Indicators of phagocytic and nadph oxidase microbicidal activity of neutrophil granulocytes of immunocompromised children 5–12 years old with ap against the background of complex postoperative treatment including immunomodulatory therapy, me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Показатель Indicator	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования до лечения(ГИ1) Study group before treatment (SG1)	Группа исследования после лечения (ГИ1а) Study group after treatment (SG1a)
%ФАН/%PhAN	55,0 (50,20–57,50)	52,00 (48,00–60,00)	67,50 (57,00–72,00)
ФЧ/PhN	4,10 (3,50–5,70)	3,57 (2,67–4,43)	3,37 (3,02–4,04)
ФИ/PhI	2,50 (1,90–3,30)	1,76 (1,36–2,36)	1,96 (1,50–2,57)
%П/%D	62,6 (57,90–62,90)	43,51 (37,13–46,98)*	50,36 (48,70–52,93)^
ИП/DI	1,6 (1,30–1,90)	0,88 (0,68–1,00)*	1,37 (1,22–1,42)^
NBT-тест/NBT-test			
%ФПК спонтанный/%FPC spontaneous	2,00 (1,00–3,70)	2,00 (1,00–5,00)	3,00 (1,00–5,00)
СЦИ спонтанный/SCI spontaneous	0,09 (0,06–0,16)	0,03 (0,02–0,11)	0,16 (0,15–0,22)^
%ФПК стимулированный/%FPC stimulated	4,30 (4,00–10,00)	7,00 (3,50–11,50)	15,00 (10,50–16,50)* ^
СЦИ стимулированный/SCI stimulated	0,15 (0,16–0,28)	0,17 (0,07–0,44)	0,41 (0,27–0,46)
КМ/МС	1,90 (1,50–2,50)	1,48 (0,17–2,16)	4,00 (3,50–7,00)* ^

Примечание. См. примечание к табл. 1.

Note. As for Table 1.

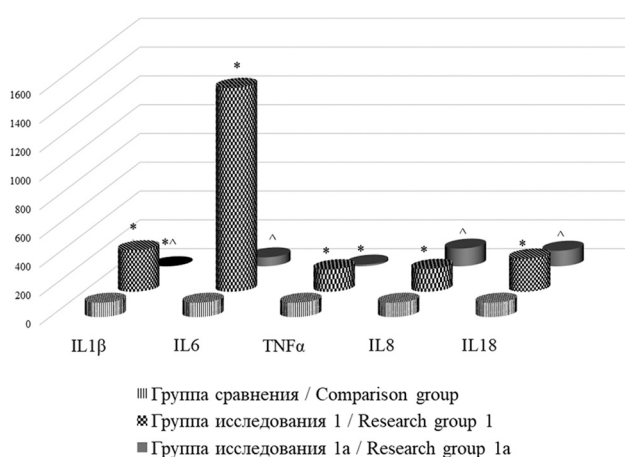


Рисунок. Динамика изменения цитокинового профиля иммунокомпromетированных детей 5–12 лет с острым перитонитом до и после комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии (процент от группы сравнения)

Figure. Dynamics of changes in the cytokine profile of immunocompromised children 5–12 years old with acute peritonitis before and after complex postoperative treatment including immunomodulatory therapy (percentage of the comparison group)

Примечание. * — отличия показателей исследуемых групп с острым перитонитом от показателей условно здоровых детей, $p < 0,05$; ^ — различия между группами исследования, $p < 0,05$.

Note. * — differences in the indicators of the study groups with acute peritonitis from the indicators of conditionally healthy children, $p < 0,05$; ^ — differences between study groups, $p < 0,05$.

Применение программы иммуномодулирующей терапии с использованием фпГП, включенной в комплексное послеоперационное лечение детей с местным неотграниченным ОП привело к позитивным изменениям в ИС. Так, в ГИ1а отмечалось восстановление количества лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов и НГ относительно показателей до лечения и ГС (табл. 1).

После проведения комплексного лечения с включением фпГП наблюдалось увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов $CD3^+CD19$ ($p < 0,05$) за счет возрастания как Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ ($p < 0,05$), так и ЦТЛ $CD3^+CD8^+$ ($p < 0,05$) против значений в ГИ1, достигающих показателей ГС ($p_{1-3} > 0,05$). Значительный дефицит ЕКК $CD3^-CD16^+CD56^+$ в ГИ1 на фоне комплексного послеоперационного лечения уменьшился в ГИ1а, но при этом количество ЕКК не достигло значений условно здоровых детей ($p < 0,05$). На этом фоне отмечалось снижение до значений условно здоровых детей относительного содержания В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$ ($p > 0,05$) (табл. 1).

При изучении эффекторных функций НГ в ГИ1а относительно показателей ГИ1 отмечается увеличение активно-фагоцитирующих клеток (%ФАН, $p < 0,05$) и усиление процессов переваривания (%П и ИП, $p_{1-2} < 0,05$), не достигающих значений ГС ($p_{1-2} < 0,05$). Выявлено увеличение спонтанной (%ФПК, $p > 0,05$; СЦИ, $p < 0,05$) и стимулированной продукции кислородных радикалов (%ФПК, $p < 0,05$; СЦИ, $p > 0,05$) в NBT-тестах по отношению к показателям

ГИ1. При этом значимо улучшились резервные возможности НГ (КМ, $p < 0,05$) по отношению к показателям ГИ1 и ГС (табл. 2).

Уровни провоспалительных цитокинов в ПК ГИ1а снизились в сравнении со значениями ГИ1. Так уровень IL-6 снизился в 22,8 раза с 91,04 (62,90–96,21) пг/мл в ГИ1 до 3,98 (2,65–6,44) пг/мл ($p < 0,05$), TNF α в 13,3 раза с 7,46 (6,62–12,14) пг/мл в ГИ1 до 0,56 (0,01–7,35) пг/мл ($p > 0,05$), а уровень IL-1 β снизился до 0,1 (0,1–0,1) пг/мл против 13,25 (7,50–16,78) в ГИ1 ($p < 0,05$) и стал ниже значений в ГС ($p < 0,05$) (рис.).

По окончании лечения с включением фпГП в ГИ1а наблюдалось снижение нейтрофил-ассоциированных цитокинов до показателей условно здоровых детей. Так, IL-8 снизился в 1,3 раза с 8,89 (7,31–11,67) пг/мл в ГИ1 до 6,89 (1,98–6,91) пг/мл в ГИ1а, а IL-18 — в 2 раза с 733,01 (576,89–956,61) пг/мл в ГИ1 до 345,41 (304,01–442,51) пг/мл в ГИ1а ($p < 0,05$) (рис.). Восстановление уровней нейтрофил-ассоциированных цитокинов сопровождалось улучшением эффекторных функций НГ.

Важно отметить и то, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов, отмечаемая до начала лечения детей с ОП, к окончанию комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии фпГП полностью нивелировалась, что сочеталось с нормализацией клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета.

Заключение

Оценка эффективности влияний на дефектное функционирование иммунной системы и уровни провоспалительных цитокинов синтетического тимического гексапептида, являющегося действующей субстанцией препарата Имунофан, включенного в комплексное послеоперационное лечение иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом, продемонстрировала статистически достоверное позитивное влияние препарата, восстановившего состояние нарушенных механизмов противоинфекционной иммунной защиты на фоне нормализации профиля сывороточных провоспалительных, в том числе нейтрофил-ассоциированных цитокинов. Показан иммунопатогенетический характер позитивных иммуномодулирующих воздействия фпГП на выявленные нарушения Т-клеточного звена, ЕКК, эффекторные функции НГ, на цитокиновый дисбаланс с регрессией гиперпродукции провоспалительных цитокинов, отсутствие усугубления дисфункций иммунной системы. Позитивная иммунологическая эффективность фпГП была ассоциирована с позитивной клинической эффективностью: более быстрое разрешение гнойно-воспалительного процесса, отсутствие ранних послеоперационных осложнений, значительное снижение риска развития септических осложнений.

Список литературы/References

1. Власов А.П., Аль-Кубайси Ш., Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Окунев Н.А., Шейранов Н.С., Полозова Э.И. Состояние системы гемостаза при остром тяжелом перитоните на фоне терапии Ремаксолом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 2. С. 65–71. [Vlasov A.P., Al-Kubaysi Sh., Vlasova T.I., Leshchankina N.Yu., Okunev N.A., Sheyranov N.S., Polozova E.I. The condition of the hemostatic system in acute severe peritonitis during remaxol therapy (in Russian only). *Khirurgiya = Surgery*, 2019, vol. 2, pp. 65–71. (In Russ.)]
2. Гурбанов Р.Г., Джамбетова П.М. Антиоксидантный потенциал препарата «Имунофан» // Universum: химия и биология. 2023. № 8–1 (110). С. 5–9. [Gurbanov R.G., Dzhambetova P.M. Antioxidant potential of the preparation "Imunofan". *Universum: khimiya i biologiya = Universum: Chemistry and Biology*, 2023, no. 8–1 (110), pp. 5–9. (In Russ.)]
3. Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей // Медицинский альманах. 2019. № 5–6 (61). С. 53–57. [Zavyalkin V.A., Barskaya M.A. An integrated approach to the treatment of diffuse peritonitis in children. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2019, no. 5–6 (61), pp. 53–57. (In Russ.)]
4. Кузник Б.И., Цыбиков М.Н., Лиханов И.Д. Действие имунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных с острым гнойным перитонитом // Анналы хирургии. 2012. № 3. С. 30–33. [Kuznik B.I., Tsybikov M.N., Likhonov I.D. The effect of imunofan on the level of pro-inflammatory cytokines and indicators of the systemic inflammatory response in patients with acute purulent peritonitis. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*, 2012, no. 3, pp. 30–33. (In Russ.)]
5. Маркова Т.П., Чувилов 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. Immunotherapy with Imunofan to the Treatment of Children with Recurrent Respiratory Disease and Mycoplasma Pneumoniae Infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, vol. 18 (12), pp. 12–18. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Интерферонои иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых. USA, GB, M.: Capricorn Publishing, 2020. 366 с. [Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A. Interferon and immunotherapy in the treatment of atypical infectious and inflammatory diseases in children and adults]. USA, GB, M.: Capricorn Publishing, 2020. 366 p.
7. 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.

8. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Ковалева С.В., Тетерин Ю.В., Барова Н.К., Лягуша Д.Э., Тараканов В.А. Клинико-иммунологическая эффективность программы иммунотерапии в послеоперационном лечении детей с различными формами острых перитонитов // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 3. С. 553–572. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Kovaleva S.V., Teterin Yu.V., Barova N.K., Lyagusha D.E., Tarakanov V.A. Clinical and immunological effectiveness of the immunotherapy program in the postoperative treatment of children with various forms of acute peritonitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, vol. 24, no. 3, pp. 553–572. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563–0625-CAI-2470.
9. Погорелов М.В., Богданов С.Г., Климова С.В., Маркина А.В., Тимачев В.М. Опыт лечения распространенного гнойного перитонита у детей с использованием отрицательного давления // Педиатрический вестник Южного Урала. 2020. № 2. С. 47–53. [Pogorelov M.V., Bogdanov S.G., Klimova S.V., Markina A.V., Timachev V.M. Experience in the treatment of generalized purulent peritonitis in children using the technique of negative pressure. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural*, 2020, no. 2, pp. 47–53. (In Russ.)]
10. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 63–70. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Kudryavtsev I.V. The state of cellular and humoral immunity depending on the outcome of widespread purulent peritonitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 63–70. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220–7619-2015–1-63–70.
11. Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шаульская Е.С., Шурыгин М.Г. Роль цитокинов в патогенезе развития распространенного гнойного перитонита // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1, № 4 (110). С. 177–182. [Chepurnykh E.E., Shurygina I.A., Shaulskaya E.S., Shurygin M.G. The role of cytokines in the pathogenesis of the development of widespread purulent peritonitis. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2016, vol. 1, no. 4 (110), pp. 177–182. (In Russ.)]

Авторы:

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

Чапурина В.Н., к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, 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

Ломтатидзе 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

Лягуша Д.Э., врач-педиатр хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

Тетерин Ю.В., аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

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

Мелконян К.И., к.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия.

Authors:

Kovaleva S.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate of the 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

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

Lomtadze L.V., PhD (Biology), Senior Research Associate of the 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

Lyagusha D.E., Pediatrician of the Surgical Department No. 1, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation
Teterin Yu.V., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Melkonyan K.I., PhD (Medicine), Head of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.