



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Инновационные подходы к проведению комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹,
С.В. Ковалева, д.м.н.¹, Е.А. Чичерев¹, В.Н. Чапурина, к.м.н.¹,
Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹, Ю.В. Тетерин¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Инновационные подходы к проведению комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (24): 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-24-18-26

Высокая частота встречаемости гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), трудно поддающихся традиционному лечению, диктует необходимость поиска новых иммунодиагностических и иммунотерапевтических подходов.

Цель исследования – разработать методы комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей.

Материал и методы. Детей в возрасте от 5 до 15 лет с различными ГВЗ разделили на группы исследования (ГИ): ГИ1 – 20 детей с местным неотграниченным острым перитонитом (ОП), ГИ2 – 8 детей с разлитым ОП, ГИ3 – 12 детей с местночаговой формой острого гематогенного остеомиелита (ОГО), ГИ4 – 8 детей с септикопиемической формой ОГО. Комплексное тестирование НГ включало оценку содержания субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, детекцию секретирующей и регулирующей функций НГ (уровень сывороточных интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 18, а также фактора некроза опухоли α (TNF-α)).

Разработана дифференцированная иммуномодулирующая терапия. Дети в ГИ1, ГИ2, ГИ3 получили моноиммуномодулирующую терапию фармпрепаратом Имунофан, действующей субстанцией которого является тимический гексапептид (фГП), дети в ГИ4 – комбинированную иммуномодулирующую терапию: сначала – инфузии внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), в последующем – фГП.

Результаты. При различных ГВЗ установлены разные дефекты НГ: снижение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ. Степень выраженности этих нарушений, а также дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов ИЛ-6, TNF-α, ИЛ-8, ИЛ-8 усугублялись в зависимости от тяжести ГВЗ. Дифференцированная иммуномодулирующая терапия проводилась с учетом вида ГВЗ и степени тяжести ОП и ОГО. В результате ее применения отмечалось восстановление субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ с параллельным снижением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, ассоциированное с восстановлением баланса нейтрофил-ассоциированных цитокинов. На этом фоне достигнуты позитивные клинические эффекты: более быстрое разрешение гнойно-воспалительного процесса, сокращение сроков госпитализации, оптимизация антибактериальной терапии, предупреждение развития осложнений.



Заключение. *Инновационный подход к комплексной диагностике дисфункций НГ позволил выявить особенности нарушения их функционирования в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ, что способствовало оптимизации лечебных технологий и разработке дифференцированного подхода к иммуномодулирующей терапии. Оптимизация диагностических и лечебных технологий позволила модифицировать течение ГВЗ различной степени тяжести и профилактировать возникновение осложнений путем восстановления адекватной работы НГ – первой линии защиты антибактериального иммунитета.*

Ключевые слова: *нейтрофильные гранулоциты, цитокины, острый гематогенный остеомиелит, острый перитонит, иммуномодулирующая терапия, внутривенные иммуноглобулины, гексапептид, дети*

Введение

Одной из проблем российского здравоохранения стала увеличившаяся в период пандемии COVID-19 и сохраняющаяся в настоящее время высокая частота встречаемости нетипично протекающих гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), в том числе тяжелых, трудно поддающихся традиционному лечению, часто не отвечающих на моно- или комбинированную антибактериальную терапию, что связано с различными нарушениями противобактериальной иммунной защиты, в первую очередь с дефектами функционирования первой линии антибактериальной защиты – нейтрофильными гранулоцитами (НГ) [1–3]. В связи с этим необходимым условием улучшения качества оказания медицинской помощи таким пациентам является разработка новых способов лечения нетипично и тяжело протекающих ГВЗ, в том числе гнойно-септических, включающих помимо традиционных методов лечения новые методы таргетной иммуномодулирующей и заместительной иммунотерапии с целью восстановления нормального функционирования НГ и формирования их адекватного иммунного ответа на гнойную бактериальную инфекцию. Для достижения этих целей требуется создание нового высокотехнологичного подхода к комплексной диагностике нарушений эффекторных функций НГ, а также новых методов таргетной иммуномодулирующей и заместительной иммунотерапий, влияние которых должно быть дифференцированным и таргетно направленным на выявленные дефекты эффекторных функций НГ.

По частоте встречаемости ГВЗ занимают одно из лидирующих мест среди болезней детей, что во многом обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма, его сниженной сопротивляемостью к бактериальным инфекциям и компенсаторными возможностями. Несмотря на расширение спектра используемых антибактериальных препаратов и улучшение стратегий лечебно-профилактических мероприятий, распространенность ГВЗ практически не снижается [4, 5]. Особой проблемой в детской популяции является рост заболеваемости острым перитонитом (ОП) и случаев развития связанных с ним осложнений. Согласно данным литературы, смертность при разлитых ОП составляет от 30 до 50%, а при полиорганной недостаточности и сепсисе – 96–100% [6, 7].

Не менее важной проблемой считается и острый гематогенный остеомиелит (ОГО), частота встречаемости которого достигает 15,4 случая на 100 тыс. населения, его осложнений – от 8,6 до 12,0% [1].

Принимая во внимание, что в иммунопатогенезе как ОП, так и ОГО лежат дисфункции НГ, представляется необходимой разработка инновационных дифференцированных подходов к иммуномодулирующей терапии, нацеленной на восстановление адекватного ответа НГ, что будет способствовать оптимизации лечения, профилактике развития осложнений в послеоперационном периоде у детей с ОП и ОГО.

Полноценность функционирования НГ зависит от экспрессии рецепторов CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1/CR3A) и CD64 (FcγRI), активирующих клетку и запускающих основные эффекторные функции НГ: фагоцитарную, микробицидную, формирование NETs, образование активных форм кислорода [8, 9]. Нарушение работы мембранного рецепторного комплекса НГ сопровождается дефектами сигналов с мембранных функционально значимых рецепторов и неэффективной бактерицидной активностью клетки [10, 11]. НГ обладают пластичностью и способны быстро изменять свой рецепторный репертуар под воздействием цитокинового окружения, бактериальных стимулов с формированием субпопуляций с различным фенотипом. При этом они сами способны синтезировать цитокины, привлекая в очаг воспаления новые НГ, – нейтрофил-ассоциированные цитокины, среди которых наибольший интерес представляют интерлейкины (IL) 6, 8 и 18, а также фактор некроза опухоли α (TNF-α) [12].

Препаратами выбора для проведения иммунотерапии при тяжелых ГВЗ являются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), обогащенные антителами классов M и G, обладающие различными иммуномодулирующими эффектами: нейтрализацией и элиминацией микробных патогенов и бактериальных токсинов, активацией системы комплемента, усилением опсонизации и эффективности фагоцитоза НГ. Кроме того, ВВИГ обладают противовоспалительным эффектом за счет модуляции реакции воспаления, ингибирования провоспалительных цитокинов и стимуляции выработки их антагонистов [13, 14]. Получены также данные о положительных клинико-иммунологических эффектах применения фармпрепарата Иммунофан, действующей субстанцией которого является гексапептид (ФГП) – аргинил-α-аспартил-



лизил-валил-тирозил-аргинин, представляющий собой синтетический аналог естественного гормона тимуса – тимопоэтина, при различных ГВЗ [15]. Препарат Имунофан оказывает иммунорегуляторное воздействие, связываясь с различными рецепторами на клетках иммунной системы и осуществляя запуск различных программ их функционирования, а также детоксикационные и гепатопротективные эффекты, обеспечивает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений [16, 17]. Данный препарат разрешен к применению у детей с двух лет в составе комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, что и послужило основанием для его использования в данном исследовании как в виде монотерапии, так и в комбинации с ВВИГ.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала разработка методов комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением были 48 детей в возрасте от пяти до 15 лет с различными ГВЗ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Детей разделили на группы исследования (ГИ) в зависимости от основного диагноза, тяжести течения заболевания, клинико-лабораторных данных и методов иммуномодулирующей терапии.

Группа исследования 1 (ГИ1) – 20 иммунокомпromетированных детей (12 мальчиков и восемь девочек) в возрасте 5–12 лет с диагнозом «местный неотграниченный острый перитонит» в первые сутки госпитализации (ГИ1 до лечения), в последующем получавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ1 после лечения).

Группа исследования 2 (ГИ2) – восемь иммунокомпromетированных детей (пять мальчиков и три девочки) в возрасте 5–12 лет с разлитым ОП в первые сутки госпитализации (ГИ2 до лечения), в последующем применявшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ2 после лечения).

Группа исследования 3 (ГИ3) – 12 иммунокомпromетированных детей (11 мальчиков и одна девочка) в возрасте от восьми до 15 лет с ОГО в первые сутки госпитализации (ГИ3 до лечения), в последующем получавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ3 после лечения).

Группа исследования 4 (ГИ4) – восемь иммунокомпromетированных детей (шесть мальчиков и две де-

вочки) в возрасте от восьми до 15 лет с септикопиемической формой ОГО в первые сутки госпитализации (ГИ4 до лечения), в дальнейшем использовавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде комбинированную иммуномодулирующую терапию ВВИГ и фГП (ГИ4 после лечения).

Была также сформирована группа сравнения (ГС) – 20 условно здоровых детей в возрасте от пяти до 15 лет, соответствующего пола.

Оценка клинико-иммунологического статуса во всех группах исследования проводилась при поступлении в стационар до оперативного вмешательства и до проведения иммунотерапии, а также через сутки после окончания курса иммунотерапии перед выпиской из стационара. Выполнялся следующий диагностический комплекс: общеклинические методы исследования, определение маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины), исследование иммунного статуса, бактериологические посевы отделяемого из очагов гнойной инфекции.

Комплексное тестирование системы НГ включало оценку содержания субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), а также секретирующей и регулирующей функций НГ по детекции цитокинового профиля (сывороточным уровням IL-6, TNF-α, IL-8 и IL-18) методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Лечение детей с ГВЗ включало хирургическое пособие, традиционную консервативную и иммуномодулирующую терапию (табл. 1). Нами использован дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующей терапии, учитывающий как клинические критерии тяжести ГВЗ, так и нарушения функционирования иммунной системы, в том числе НГ. Пациенты в ГИ1, ГИ2 и ГИ3 получали иммуномодулирующую терапию фГП с разным режимом дозирования и курсовой дозой. Больным в ГИ4 проводилась комбинированная иммунотерапия. В ГИ4 в качестве стартовой терапии применяли ВВИГ, в последующем парентерально вводился фГП (см. табл. 1). Иммуномодулирующая терапия органично была включена в комплексное послеоперационное лечение, включавшее консервативную традиционную антибактериальную, противогрибковую, дезинтоксикационную и антикоагулянтную терапию, а также симптоматическую терапию.

Проведенное исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона. Результаты представляли в виде медианы (Me) и ин-



Таблица 1. Дифференцированная моно- и комбинированная иммуномодулирующая терапия у иммунокомпрометированных детей с гнойно-воспалительными заболеваниями различной степени тяжести

Гнойно-воспалительные заболевания	Иммуномодулирующая терапия
<i>Средней степени тяжести</i>	
Местный неотграниченный острый перитонит (ГИ1)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 5 дней, далее через каждые 48 часов однократно – 6 инъекций, курсовая доза – 270 мкг
Острый гематогенный остеомиелит местноочаговой формы (ГИЗ)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 3 дня, далее 3 раза через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг
<i>Тяжелой степени</i>	
Разлитой острый перитонит (ГИ2)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 5 дней, далее через каждые 48 часов 5 инъекций – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг
Острый гематогенный остеомиелит септикопиемической формы (ГИ4)	Комбинированная терапия: <ul style="list-style-type: none"> ■ этап I – внутривенные иммуноглобулины, обогащенные антителами класса G, в дозе 0,4–0,8 г/кг массы тела вводили внутривенно капельно через инфузомат 1 раз в день со скоростью 8–10 капель/мин, на курс 3 инфузии ■ этап II – Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 3 дня, далее 3 раза через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг

терквартильного размаха (Q1; Q3). Различия определяли как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар через 3,0 (2,0; 5,0) дня от начала заболевания у детей в ГИ1 и ГИ2 превалировал абдоминальный болевой синдром различной интенсивности, отмечались температурная реакция и симптомы интоксикации (тошнота, рвота, не приносящая облегчения, бледность и мраморность кожных покровов, головная боль и головокружение), болезненное мочеиспускание. Данный симптомокомплекс был более выражен у пациентов с разлитой ОП (ГИ2). В ряде случаев он сопровождался неврологическими нарушениями (спутанность сознания), гемодинамическими и электролитными нарушениями. Это позволяет считать течение заболевания более тяжелым. Уровень СРБ варьировался от 72,0 (46,3; 91,2) мг/л в ГИ1 до 120,0 (72,1; 167,4) мг/л в ГИ2. До госпитализации пациенты получали только симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитические препараты, энтеросорбенты), антибактериальная терапия не проводилась.

При поступлении в стационар через 4,0 (2,5; 6,5) дня от начала заболевания у пациентов в ГИЗ фиксировали клинические признаки ОГО: острое начало после короткого продромального периода – от нескольких часов до одного-двух дней, гипертермия до 39,7–40,0 °С, нарастающий интоксикационный синдром, боль распирающего характера в пораженной конечности, максимально выраженная над очагом воспаления, выраженная болевая контрактура и вынужденное положение конечности. Лабораторно отмечался высокий уровень СРБ – 60,0 (13,0; 158,0) мг/л. Гнойно-воспалительный процесс локализовался в плечевых, локтевых и бедренных костях. До госпитализации

только один пациент с ОГО принимал антибактериальный препарат – антибиотик из группы синтетических пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β-лактамаз.

У пациентов ГИ4 клинические проявления ОГО были более тяжелыми. Через 9,0 (7,0; 14,0) дня от начала заболевания наблюдались гипертермия 38,0–38,5 °С, более выраженный интоксикационный синдром и нарушение кровообращения, проявляющееся снижением артериального давления, мраморностью кожных покровов и акроцианозом, а также респираторными нарушениями в виде нарастающей дыхательной недостаточности, сопровождающейся одышкой инспираторного характера. Септикопиемическая форма ОГО была отмечена при следующих локализациях остеомиелитического процесса: бедренная кость, кости таза или комбинированное поражение костей таза и бедра. Уровень СРБ был резко повышен – 174,0 (114,0; 207,0) мг/л. До госпитализации пять детей в ГИ4 принимали антибактериальные препараты – антибиотик из группы синтетических пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β-лактамаз или цефалоспорины третьего поколения с ингибитором β-лактамаз.

Ввиду не всегда своевременного обращения пациентов, отсроченной постановки диагноза, недооценки тяжести состояния, неправильной маршрутизации на догоспитальном этапе время поступления пациентов в стационар после дебюта ОГО варьировалось от двух до 16 суток, что ухудшало как местную картину (ГИЗ и ГИ4), так и общее состояние вплоть до прогрессирования неврологической симптоматики, гемодинамических нарушений и дыхательной недостаточности (ГИ4).

В периферической крови условно здоровых детей определялись две функционально значимые субпопуляции НГ – $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD64^-CD16^+CD32^+CD11b^+$ – 98,0 (96,9; 98,7) и 1,3 (0,4; 1,6)% соответственно.



Течение ГВЗ у иммунокомпрометированных пациентов может различаться клиническими проявлениями, что во многом зависит от наличия дисфункций НГ.

В основе нарушения функциональной активности НГ лежит изменение содержания функционально значимых субпопуляций. Так, в ГИ1 с местным неотграниченным ОП относительно условно здоровых детей выявлено значительное повышение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – более чем в 19 раз ($p < 0,05$) за счет снижения в 1,3 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ ($p < 0,05$) (рисунок).

При анализе субпопуляционного состава НГ в ГИ2 также установлено перераспределение изучаемых субпопуляций: снижение в 3,3 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ ($p < 0,05$) относительно ГС и в 2,5 раза относительно ГИ1. Отмечалось повышение в 46 раз субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – с 1,3 (0,4; 1,6)% в ГС до 60,7 (40,3; 80,6)% в ГИ2, что было в 2,4 раза больше, чем в ГИ1. Данное увеличение показателя свидетельствовало о снижении способности НГ реализовывать эффекторные функции, быстро элиминировать бактериальный антиген и ограничивать вос-

палительную реакцию на местном уровне, что сопоставимо с тяжестью разлитого ОП (см. рисунок).

Обнаружены также общие для детей с ОГО дисфункции НГ. Так, в ГИ3 выявлено снижение основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до 83,5 (73,1; 88,3) против 98,0 (96,9; 98,7)% в ГС ($p < 0,05$). Кроме того, показано увеличение в 7,4 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 9,6 (6,7; 20,0) против 1,3 (0,4; 1,6)% в ГС ($p < 0,05$) (см. рисунок).

У детей ГИ4 отмечались еще более глубокие нарушения функционирования НГ. Так, в данной группе установлено снижение до 51,7 (32,8; 79,5)% содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, что в 1,9 раза меньше, чем в ГС, и в 1,6 раза меньше, чем в ГИ3 ($p_{1,2} < 0,05$), на фоне значительного увеличения субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 46,8 (21,1; 63,1)%, что в 36 раз выше значений в ГС ($p < 0,05$) и в 4,9 раза выше значений в ГИ3 (см. рисунок).

При этом во всех группах исследования отмечалось нарушение эффекторных функций НГ [18, 19].

Изменение субпопуляционного состава НГ происходило на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-18 и TNF-α.

Цитокиновый профиль в ГИ1 характеризовался увеличением содержания системных провоспалительных цитокинов. Так, в данной группе выявлено повышение уровня IL-6 в 14 раз – 91,1 (62,9; 96,1) против 6,4 (6,2; 6,7) пг/мл в ГС ($p < 0,05$), уровня TNF-α в 1,6 раза – 7,5 (6,6; 12,1) против 4,8 (2,2; 5,9) пг/мл в ГС ($p < 0,05$). В ГИ1 также отмечалось возрастание в 1,6 раза концентрации нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8 – до 8,9 (7,3; 11,7) против 5,6 (3,6; 6,8) пг/мл в ГС ($p < 0,05$), в 2,3 раза концентрации IL-18 – до 733,0 (576,9; 956,6) против 319,8 (64,8; 339,8) пг/мл в ГС ($p < 0,05$) (табл. 2).

В сыворотке периферической крови детей ГИ2 определено увеличение уровня IL-6 – 134,1 (110,8; 208,1) пг/мл, что в 20 раз больше по сравнению с таковым в ГС и в 1,5 раза по сравнению с ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$), уровня TNF-α – 20,2 (17,1; 31,4) пг/мл, что в 4,2 раза выше, чем в ГС, и в 2,7 раза, чем в ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$). Уровень IL-8 – 13,4 (12,4; 17,0) пг/мл оказался увеличенным в 2,4 раза по сравнению с ГС и в 1,5 раза по сравнению с ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$), при этом уровень IL-18 – 367,5 (349,0; 381,9) пг/мл статистически значимо не повысился относительно ГС ($p > 0,05$) и был в два раза ниже уровня IL-18 в ГИ1 ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

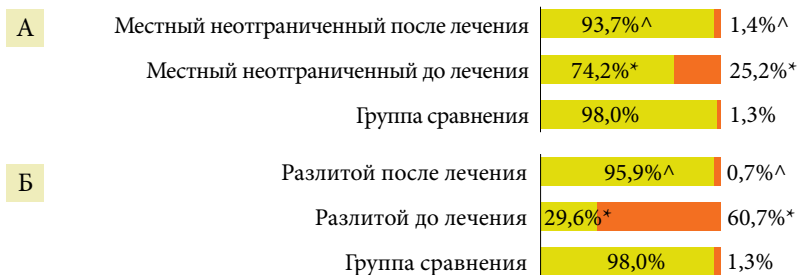
Исследование сыворотки крови у детей ГИ3 выявило статистически значимое повышение уровня исследуемых нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL-6, TNF-α, IL-8, IL-18.

Так, в ГИ3 уровень IL-8 был выше в пять раз, уровень TNF-α – в 2,2 раза, уровень IL-18 – в два раза относительно показателей ГС ($p_{1-3} < 0,05$). Наиболее высокие значения по сравнению с ГС были установлены для IL-6, концентрация которого повысилась в десять раз и составила 64,9 (44,6; 105,0) против 6,4 (6,2; 6,7) пг/мл ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

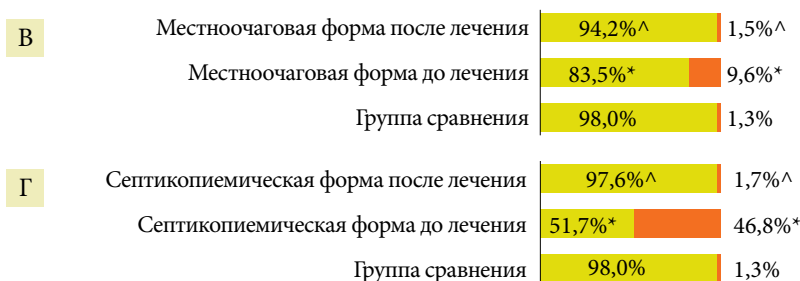
В ГИ4 уровень IL-8 не отличался от такового в ГС ($p > 0,05$) и был в 6,4 раза ниже, чем в ГИ3 ($p < 0,05$). При

■ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ ■ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺

Острый перитонит



Острый гематогенный остеомиелит



* Отличие показателей исследуемых групп от показателей группы сравнения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

[^] Различия между исследуемыми группами до и после лечения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

Изменение соотношения субпопуляций НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ у пациентов с острым перитонитом и острым гематогенным остеомиелитом различной степени тяжести до и после комплексного послеоперационного лечения (А – ГИ1, местный неотграниченный острый перитонит, Б – ГИ2, разлитой перитонит, В – ГИ3, острый гематогенный остеомиелит местноочаговой формы, Г – ГИ4, острый гематогенный остеомиелит септикопиемической формы)



Таблица 2. Концентрация нейтрофил-ассоциированных цитокинов при остром перитоните и остром гематогенном остеомиелите до и после лечения, пг/мл (Me (Q1; Q3))

Группа	IL-6	TNF-α	IL-8	IL-18
Группа сравнения	6,4 (6,2; 6,7)	4,8 (2,2; 5,9)	5,6 (3,6; 6,8)	319,8 (64,8; 339,8)
Группа исследования 1:				
■ до лечения	91,1* (62,9; 96,1)	7,5* (6,6; 12,1)	8,9* (7,3; 11,7)	733,0* (576,9; 956,6)
■ после лечения	3,9^ (2,6; 6,4)	0,6 (0,1; 7,4)	6,9^ (1,9; 6,9)	345,4^ (304,0; 442,5)
Группа исследования 2:				
■ до лечения	134,1* (110,8; 208,2)	20,2* (17,1; 31,4)	13,4* (12,4; 17,0)	367,5* (349,0; 381,9)
■ после лечения	3,0^ (2,9; 7,9)	11,3*^ (9,1; 15,2)	7,6^ (6,0; 9,8)	336,5 (297,9; 414,8)
Группа исследования 3:				
■ до лечения	64,9* (44,6; 105,0)	10,5* (7,2; 29,1)	28,3* (9,1; 41,8)	672,5* (451,7; 740,0)
■ после лечения	6,6^ (6,5; 10,9)	25,7* (19,7; 34,1)	2,3^ (1,9; 3,7)	284,3^ (98,2; 305,7)
Группа исследования 4:				
■ до лечения	194,8* (106,7; 236,0)	18,2* (12,6; 23,8)	4,4 (3,5; 16,4)	859,7* (788,9; 1059,0)
■ после лечения	15,8*^ (13,5; 23,9)	28,6* (28,5; 29,1)	4,4 (3,5; 5,3)	302,4^ (115,8; 325,1)

* Отличия показателей исследуемых групп от показателей группы сравнения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

^ Различия между исследуемыми группами до и после лечения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

этом уровень IL-6 был в 30 раз выше, чем в ГС ($p < 0,05$), и в три раза выше, чем в ГИ3 ($p < 0,05$). Обнаружено также повышение содержания TNF-α в 3,8 раза по сравнению с ГС ($p < 0,05$) и в 1,8 раза по сравнению с ГИ3 ($p > 0,05$). Уровень IL-18 оказался в 2,7 раза выше показателя в ГС – 859,7 (788,9; 1059,0) против 319,8 (64,8; 339,8) пг/мл ($p < 0,05$) и в 1,2 раза выше показателя в ГИ3 – 672,5 (451,7; 740,0) пг/мл ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Разные по степени выраженности комбинированные дефекты функционирования НГ на фоне дисбаланса провоспалительных и нейтрофил-ассоциированных цитокинов у детей в исследуемых группах послужили основанием для разработки дифференцированных программ моно- и комбинированной иммуномодулирующей терапии (см. табл. 1). Использование иммуномодулирующей терапии в комплексе с традиционным послеоперационным лечением сопровождалось положительной клинической динамикой и восстановлением иммунологических показателей, характеризующих функцию НГ.

При оценке эффективности программ комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии с использованием фГП у детей ГИ1 на фоне комплексной послеоперационной терапии были выявлены следующие клинические эффекты. В 100% случаев через 2,0 (1,0; 2,5) дня от начала использования иммуномодулирующей терапии отмечены нормализация температурной реакции с одновременным купированием интоксикационного синдрома, а также отсутствие ранних послеоперационных осложнений в виде нагноения швов.

У детей в ГИ2 на фоне комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии наблюдались подъем температуры тела до субфебрильной с литическим снижением в течение 4,0 (3,0; 4,5) дня, купирование интоксикационного синдрома (бледность кожных покро-

вов, тошнота, слабость, головокружение) в более ранние сроки. В два раза сократилось количество койко-дней, проведенных в отделении реанимации. Дренажи в брюшной полости были установлены на меньший период – 3,0 (2,0; 3,0) дня, с последующим их удалением, что существенно снижало риск вторичного инфицирования брюшной полости. Необходимо отметить, что в ГИ2 отсутствовали нарушения нормальной моторики желудочно-кишечного тракта.

Включение программ моно- и комбинированной иммуномодулирующей терапии в комплексное послеоперационное лечение детей с ОГО местноочаговой и септикопиемической форм способствовало восстановлению иммунологических показателей и улучшению клинического течения патологии. Так, в ГИ3 на фоне курса комплексной терапии с включением иммуномодулирующей терапии фГП нормализация температурной реакции наблюдалась на четвертые – восьмые сутки, в ГИ4, получавшей в составе комплексной послеоперационной терапии комбинированную терапию с использованием ВВИГ и фГП, на 5–28-е сутки.

Местный гнойно-воспалительный процесс (отек, гиперемия, отделяемое из послеоперационной раны) в ГИ3 купировался через 6–13 дней, в ГИ 4 – через 24–28 дней. Восстановление функции пораженной конечности в ГИ3 наблюдалось на 8–14-е сутки, в ГИ4 – на 26–40-е сутки. В зависимости от сроков поступления в стационар, степени тяжести заболевания, локализации основного процесса пациенты ГИ3 находились на стационарном лечении от 11 до 20 суток, пациенты ГИ4 – от 26 до 41 суток, что связано с купированием септических проявлений заболевания, а именно: регрессом дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений и неврологической симптоматики. В ГИ3 отсутствовали ранние послеоперационные осложнения. В ГИ4 у двух пациентов наблюдались па-



раосальные флегмоны. В обеих группах детей с ОГО летальность составила 0%.

В ГИ1 у детей с местным неотграниченным и разлитым ОП, получавших комплексное послеоперационное лечение с включением иммуномодулирующей терапии, отмечалась компенсация иммунологических нарушений, уровень субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ достиг значений у условно здоровых детей – 93,7 (92,3; 95,1)% ($p < 0,05$). В 18 раз относительно показателей до лечения снизился уровень субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ ($p < 0,05$) (см. рисунок).

В ГИ2 у детей с разлитым ОП с глубокими дефектами системы НГ после курса комплексной послеоперационной терапии с включением фГП также наблюдалось восстановление субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ до значений у условно здоровых детей ($p > 0,05$) за счет снижения в 82 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ относительно ГС ($p < 0,05$) (см. рисунок).

В ГИ3 увеличилось содержание основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и снизилось содержание субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до показателей ГС ($p_{1,2} < 0,05$) (см. рисунок).

В ГИ4 после комплексной терапии с включением ВВИГ и фГП выявлено восстановление количественного баланса субпопуляций, отвечающих за эффекторные функции НГ, до показателей ГС (см. рисунок). Так, отмечено повышение в 1,9 раза основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 97,6 (96,1; 98,5) против 51,7 (32,8; 72,5)% до лечения ($p < 0,05$) за счет снижения субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до 1,7 (1,4; 3,3) против 46,8 (21,1; 63,1)% до лечения ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Восстановление рецепторных функций НГ способствовало усилению фагоцитарной и микробицидной функций [18, 19].

Уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови у детей ГИ1 снизились по сравнению со значениями до лечения. Так, уровень IL-6 сократился в 22,8 раза ($p < 0,05$), уровень TNF- α – в 13,3 раза ($p > 0,05$) (см. табл. 2). По окончании лечения с включением фГП в ГИ1 наблюдалось снижение значений и нейтрофил-ассоциированных цитокинов до показателей у условно здоровых детей. Так, содержание IL-8 уменьшилось в 1,3 раза – с 8,9 (7,3; 11,7) пг/мл до лечения до 6,9 (1,9; 6,9) пг/мл после лечения ($p < 0,05$), а содержание IL-18 – в два раза – с 733,0 (576,89; 956,6) пг/мл до лечения до 345,4 (304,0; 442,5) пг/мл после лечения ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

В ГИ2 на фоне иммуномодулирующей терапии фГП наблюдалось купирование воспалительного процесса, о чем свидетельствовало снижение уровня IL-6 в 44 раза ($p < 0,05$), уровня IL-8 в 1,7 раза ($p < 0,05$), до показателей ГС, и на столько же уровня TNF- α ($p < 0,05$). При этом уровень IL-18 практически не изменился и находится в пределах значений у условно здоровых детей ($p > 0,05$).

В ГИ3 после лечения также зафиксировано снижение уровней IL-6, IL-8, IL-18 до показателей ГС ($p_{1-3} < 0,05$). В ГИ4 после лечения только содержание IL-18 умень-

шилось до значений ГС ($p > 0,05$). Уровень IL-6 не достиг значений ГС ($p < 0,05$).

В обеих группах детей с ОГО уровень TNF- α после лечения оставался повышенным относительно показателей ГС ($p_{1,2} > 0,05$). У детей с более тяжелыми проявлениями ОГО (ГИ4 до лечения) уровень IL-8 не увеличился и после лечения не изменился относительно показателей до лечения и ГС ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что при среднетяжелой и тяжелой формах ОГО после иммуномодулирующей терапии наблюдались те же тенденции в отношении изменения содержания цитокинов, что и при различных формах ОП. При проведении комплексного послеоперационного лечения изменился цитокиновый фон, что дополнительно свидетельствовало об эффективности проводимой иммуномодулирующей терапии наряду с улучшением эффекторных функций НГ, ассоциированных с восстановлением соотношения изучаемых субпопуляций [18, 19].

Обсуждение результатов

Мировой опыт по изучению НГ в норме и патологии демонстрирует необходимость оценки реорганизации иммунофенотипа субпопуляций НГ и ассоциированных с этим функциональных характеристик, установления взаимосвязи данных изменений под влиянием цитокинов, что важно для понимания механизмов формирования адекватного ответа со стороны НГ на инфекционный процесс, диагностики дисфункций НГ, а также для создания новых стратегий таргетного воздействия на измененный функциональный потенциал НГ с целью его восстановления [12, 20–22]. В тренде этих современных реалий применяемый нами комплексный подход к диагностике функционирования НГ позволил дополнить имеющиеся сведения о наличии иммунной недостаточности, ставшей причиной возникновения и прогрессирования ГВЗ, данными о дефектах рецепторной функции, проявляющихся снижением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, дисбалансе нейтрофил-ассоциированных цитокинов. Показано, что детекция поверхностных мембранных рецепторов НГ позволяет информативно и в короткие сроки оценивать эффекторные функции НГ, выявлять их моно- или комбинированные дефекты функционирования, а также прогнозировать тяжесть течения и исход ГВЗ.

Выявленные нарушения с учетом тяжести гнойно-воспалительного процесса при ОП и ОГО позволили разработать инновационные дифференцированные подходы к иммуномодулирующей терапии. Отмечены положительные клинико-иммунологические эффекты моноиммуномодулирующей терапии фГП при ОП разной степени тяжести и ОГО местноочаговой формы (см. табл. 1), а также комбинированной иммуномодулирующей терапии с использованием ВВИГ и фГП при ОГО септикoпиемической формы, что привело к более быстрому разрешению гнойно-воспалительного процесса, сокращению сроков госпитализации, оптимизации антибактериальной терапии,



предупреждению развития осложнений. Достигнутые клинические эффекты сопровождались восстановлением соотношения субпопуляций НГ, их эффекторных функций и баланса сывороточных нейтрофил-ассоциированных цитокинов.

Заключение

В настоящем исследовании нами разработан новый комплексный подход к иммунодиагностике вариативных дисфункций НГ у детей при различных ГВЗ разной степени тяжести. Выявлены различные варианты дефектов НГ при различных ГВЗ. Общей тенденцией являются снижение субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышение субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ. Степень выраженности этих нарушений, а также дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL-6, TNF-α, IL-8 и IL-8 усиливались в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ. Дифференцированная иммуномодулирующая терапия также проводилась с учетом выявленных вариантов дисфункций НГ, вида ГВЗ и степени тяжести ОП и ОГО. В результате ее применения отмечалось восстановление субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ с параллельным снижением субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, связанное с восстановлением баланса нейтрофил-ассоциированных цитокинов. На этом фоне наблюдались более быстрое разрешение гнойно-воспалительного процес-

са, сокращение сроков госпитализации, оптимизация антибактериальной терапии, предупреждение развития осложнений.

Инновационный подход к комплексной диагностике дисфункций НГ продемонстрировал вариативные особенности нарушений функционирования НГ в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ, что позволило оптимизировать лечебные технологии и разработать дифференцированные подходы к иммуномодулирующей терапии. Основой предложенной дифференцированной тактики моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии стало патогенетически обоснованное использование иммунотропных препаратов в комплексном этиопатогенетическом лечении ГВЗ различной степени тяжести, что способствовало достижению положительных клинико-иммунологических эффектов. Оптимизация диагностических и лечебных технологий способствовала модификации течения ГВЗ разной степени тяжести и профилактике возникновения осложнений на фоне восстановления адекватной работы НГ – первой линии защиты антибактериального иммунитета. 🌟

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта Приоритет 2030-КубГМУ № 1240022900096-3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белокрылов Н.М., Щепалов А.В., Антонов Д.В. и др. К вопросу об остеомиелите и его последствиях у детей: обзор литературы. Пермский медицинский журнал. 2020; 37 (3): 40–57.
2. Thakolkaran N., Shetty A.K. Acute hematogenous osteomyelitis in children. Ochsner J. 2019; 19 (2): 116–122.
3. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 4: 42–44.
4. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии). Практическое руководство / под ред. А.Ш. Ревшвили, В.М. Земскова, А.М. Земскова. СПб: СпецЛит, 2020.
5. Семакин А.С., Разин М.П., Минаев С.В. и др. Современные особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей и место иммунозаместительной терапии в их комплексном лечении. Вятский медицинский вестник. 2020; 2 (66): 9–13.
6. Погорелов М.В., Богданов С.Г., Климова С.В. и др. Опыт лечения распространенного гнойного перитонита у детей с использованием отрицательного давления. Педиатрический вестник Южного Урала. 2020; 2: 47–53.
7. Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. Медицинский альманах. 2019; 5–6 (61): 53–57.
8. Cruz Rosas E., Souza M. C., Rosales C., et al. Neutrophils. London: Intechopen limited, 2019.
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (1): 7–18.
10. Ugonotti J., Chatterjee S., Thaysen-Andersen M. Structural and functional diversity of neutrophil glycosylation in innate immunity and related disorders. Mol. Aspects Med. 2021; 79: 100882.
11. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. J. Leukoc. Biol. 2013; 93 (2): 185–198.
12. Tamassia N., Bianchetto-Aguilera F., Arruda-Silva F., et al. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the 'dark side of the moon'. Eur. J. Clin. Invest. 2018; 48 (Suppl. 2): e12952.
13. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (6): 124–132.
14. Вахлярская С.С., Костылева М.Н., Боткина А.С. и др. Практические аспекты применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при различных патологиях. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 174–181.
15. Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Ломтагидзе Л.В. и др. Синтетический тимический гексапептид в коррекции нарушений антибактериальной иммунной защиты и нормализации профиля провоспалительных цитокинов у иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом. Инфекция и иммунитет. 2024; 14 (3): 615–622.



16. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
17. Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В. и др. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей. Медицинская иммунология. 2020; 22 (4): 741–750.
18. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Сравнительное клинко-иммунологическое исследование эффективности комплексного послеоперационного лечения, включающего программы иммуномодулирующей терапии Имунофаном, с традиционными методами послеоперационного ведения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 8–19.
19. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чичерев Е.А. и др. Эффективность таргетной моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у иммунокомпрометированных детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 6–14.
20. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. J. Immunol. Res. 2015; 2015: 983698.
21. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. Blood. 2016; 127 (18): 2173–2181.
22. Leliefeld P.H.C., Pillay J., Vrisekoop N., et al. Differential antibacterial control by neutrophil subsets. Blood Adv. 2018; 2 (11): 1344–1355.

Innovative Approaches to Complex Immunodiagnosics and Differentiated Immunomodulatory Therapy of Defects in the Functioning of Neutrophil Granulocytes in Purulent Inflammatory Diseases in Children

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, G.A. Chudilova, D.Sc.¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, E.A. Chicherev, V.N. Chapurina, PhD¹, L.V. Lomtatidze, PhD¹, Yu.V. Teterin¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

The high frequency of purulent-inflammatory diseases (PID), which are difficult to be treated by traditional treatment, necessitates the search for new immunodiagnostic and immunotherapeutic approaches.

The aim of the study – to develop methods of complex immunodiagnosics and differentiated immunomodulatory therapy of neutrophil granulocytes (NG) functioning defects in purulent-inflammatory diseases (PID) in children.

Material and methods. Children with various PID 5–15 years old were divided into study groups (SG): SG1 – 20 children with local unconfined acute peritonitis (LOP), SG2 – 8 children with spilt peritonitis (SOP), SG3 – 12 children with locally form of acute haematogenous osteomyelitis (LAHO), SG4 – 8 children with septic-pyemic form of acute haematogenous osteomyelitis (SAHO). Comprehensive testing of NG included assessment of the content of NG subpopulations CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, detection of secreted and regulatory functions of NG: levels of serum IL6, TNF- α , IL-8, IL-18. A differentiated immunomodulatory therapy was developed: children from SG1, SG2, SG3 received monoimmunomodulatory therapy with the pharmaceutical drug Imunofan – active substance of which is thymic hexapeptide (fGP), children from SG4 – received combined immunomodulatory therapy: at the first stage - infusion of intravenous immunoglobulins (IVIG), and at the next stage - courses of injections of fGP.

Results. Different NG defects were found in different SGs: decrease in the number of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, subpopulation and increase in the number of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation. The degree of severity of these disorders, as well as the imbalance of neutrophil-associated cytokines IL-6, TNF- α , IL-8, IL-8 worsened depending on the severity of PID. Differentiated immunomodulatory therapy was also carried out taking into account the type of PID and the severity of OP and AHO. As a result of its application quantitative restoration of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation with parallel reduction of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation were associated with restoration of neutrophil-associated cytokines balance. Against this background, positive clinical effects were noted: faster resolution of purulent-inflammatory process, reduction of hospitalisation, optimisation of antibiotic therapy, prevention of complications.

Conclusion. The innovative approach to the complex diagnostics of NG dysfunctions allowed to reveal the peculiarities of NG functioning disorders depending on the type and severity of PID, which allowed to optimise treatment technologies and develop differentiated approaches to immunomodulatory therapy. Optimisation of diagnostic and therapeutic technologies allowed to positively modify the course of PID of different severity and to prevent the emergence of complications by restoring the adequate work of NG – the first line of antibacterial immunity protection.

Keywords: neutrophil granulocytes, cytokines, acute hematogenous osteomyelitis, acute peritonitis, immunomodulatory therapy, intravenous immunoglobulins, hexapeptide, children