

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

CD10 и CD16 нейтрофилов как маркеры развития генерализованной инфекции у новорожденных

И.В. Образцов¹, А.А. Образцова¹, О.В. Воронина¹, Е.А. Черникова¹, А.Ю. Мищенко¹,
М.А. Гордукова¹, Н.В. Давыдова¹, Ю.В. Жиркова^{1,2}, А.А. Корсунский^{1,3}

¹ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Проблема неонатального сепсиса сегодня сохраняет свою актуальность, поэтому целесообразен поиск новых ранних предикторов развития и генерализации инфекции.

Цель — определить особенности фенотипа нейтрофилов, обладающие прогностическим значением при развитии инфекционных процессов у новорожденных.

Материалы и методы. В рамках настоящего observational одноцентрового проспективного выборочного неконтролируемого неослепленного экспериментального исследования обследован 261 новорожденный в период с 2022 по 2023 г. в подгруппах «Контроль» ($n = 96$), «Локализованная инфекция» ($n = 95$) и «Генерализованная инфекция» ($n = 70$). Средний постконцептуальный возраст обследованных составил 38,7 (38,4–39,0) нед., срок гестации 38,0 (37,7–38,2) нед. Образцы периферической венозной крови отбирали в вакутейнер для анализа в первые сутки госпитализации. Первичные конечные точки — длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре в зависимости от фенотипа нейтрофилов (нормальный или пониженный уровень мембранных белков CD16 и CD10) и HLA-DR моноцитов. Оценка экспрессии CD16 на CD62L-позитивных нейтрофилах, CD10 на всех нейтрофилах и HLA-DR на моноцитах выполнена методом проточной цитометрии.

Результаты. Снижение уровня CD16 связано с увеличением медианы длительности лечения в ОРИТ с 4 до 8 дней ($p = 9,33 \times 10^{-8}$), в стационаре — с 14 до 22 ($p = 1,58 \times 10^{-7}$). Снижение уровня CD10 ассоциировано с более длительным пребыванием в ОРИТ (4 против 8 дней; $p = 3,01 \times 10^{-6}$) и в стационаре — 14 против 19 дней ($p = 2,78 \times 10^{-5}$). Низкий уровень HLA-DR также связан с увеличением медианы срока лечения как в ОРИТ, так и в стационаре: 4 против 8 дней, $p = 7,16 \times 10^{-5}$, и 14 против 21 дня, $p = 4,03 \times 10^{-5}$ соответственно. Медиана срока лечения в ОРИТ при снижении уровня CD16 при нормальном CD10 составил 4 дня, при снижении уровней обоих показателей — 11 дней ($p = 2,13 \times 10^{-5}$). Медиана общей длительности госпитализации у пациентов со снижением CD16 при нормальном CD10 составила 16 дней, а при снижении обоих показателей — 23 дня ($p = 3,36 \times 10^{-6}$). В подгруппе «Локализованная инфекция» снижение CD16 связано с увеличением медианы пребывания в ОРИТ с 4 до 6 дней ($p = 0,010$), общей длительности госпитализации — с 13 до 19 дней ($p = 4,14 \times 10^{-4}$). Снижение CD10 в этой подгруппе ассоциировано с увеличением медианы пребывания в ОРИТ с 7 до 11 дней ($p = 0,011$) и общей длительности госпитализации — с 19 до 27 дней ($p = 0,037$).

Заключение. Снижение уровня мембранных белков CD10 и CD16 нейтрофилов в первые сутки лечения в стационаре является неблагоприятным прогностическим фактором генерализации инфекции у новорожденных.

Ключевые слова: CD10; CD16; CD62L; HLA-DR; нейтрофилы; моноциты; неонатальный сепсис; дети.

Как цитировать

Образцов И.В., Образцова А.А., Воронина О.В., Черникова Е.А., Мищенко А.Ю., Гордукова М.А., Давыдова Н.В., Жиркова Ю.В., Корсунский А.А. CD10 и CD16 нейтрофилов как маркеры развития генерализованной инфекции у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 14, № 3. С. 369–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

Neutrophil CD10 and CD16 as markers of generalized infection development in newborns

Igor V. Obratsov¹, Anastiia A. Obratsova¹, Oksana V. Voronina¹, Ekaterina A. Chernikova¹, Anastiya Yu. Mishchenko¹, Maria A. Gordukova¹, Nataliia V. Davydova¹, Julia V. Zhirkova^{1,2}, Anatoly A. Korsunskiy^{1,3}

¹ Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Neonatal sepsis remains a critical concern. Thus, predictors of infection development and generalization should be determined.

AIM: This study aimed to determine novel neutrophil surface biomarkers for early prediction of the infections in newborns.

MATERIALS AND METHODS: This observational, single-center, prospective, selective, uncontrolled, unblinded experimental study included 261 newborns, with a mean postconceptual age of 38.7 (38.4–39.0) weeks and a mean gestation age of 38.0 (37.7–38.2) weeks. Blood samples were collected into vacutainers on hospitalization day 1. Patients were enrolled between April 2022 and December 2023. The primary endpoints were length of stay in the ICU and total length of hospitalization in patients with normal and decreased values of CD16 and CD10 neutrophils and HLA-DR monocytes. The expression of CD16 on CD62L^{high} neutrophils, total neutrophil CD10, and monocyte HLA-DR were evaluated by flow cytometry.

RESULTS: We assessed infants in the “control” ($n = 96$), “localized infection” ($n = 95$), and “generalized infection” ($n = 70$) subgroups. In all patients, a decrease in CD16 was associated with an increase in the median ICU stay from 4 to 8 days ($p = 9.33 \times 10^{-8}$) and total stay from 14 to 22 days ($p = 1.58 \times 10^{-7}$). A decrease in CD10 was associated with an increase in median ICU stay from 4 to 8 days ($p = 3.01 \times 10^{-6}$) and in the total stay from 14 to 19 days ($p = 2.78 \times 10^{-5}$). A decrease in monocytic HLA-DR was associated with a longer ICU and total hospital stay: 4 vs 8 days ($p = 7.16 \times 10^{-5}$) and 14 vs 21 days ($p = 4.03 \times 10^{-5}$), respectively. The median ICU stay in patients with a decrease in CD16 but normal CD10 was 4 days, whereas a decrease in both indicators was associated with prolonged hospital stay to 11 days ($p = 2.13 \times 10^{-5}$). The median hospital stay in patients with decreased CD16 but normal CD10 was 16 days, whereas the drop of both markers was related with increase of hospitalization stay to 23 days ($p = 3.36 \times 10^{-6}$). In the “localized infection” subgroup, low CD16 was associated with an increased median ICU stay from 4 to 6 days ($p = 0.010$) and the median hospital stay from 13 to 19 days ($p = 4.14 \times 10^{-4}$). In the “generalized infection” subgroup, decreased CD10 was related with prolongation of the median ICU stay from 7 to 11 days ($p = 0.011$) and the median total duration of hospitalization from 19 to 27 days ($p = 0.037$).

CONCLUSIONS: A decrease in CD10 and CD16 on the neutrophils at the start of clinical is an unfavorable prognostic factor of infectious and septic complications in newborns.

Keywords: CD10; CD16; CD62L; HLA-DR; neutrophils; monocytes; neonatal sepsis; children.

To cite this article

Obratsov IV, Obratsova AA, Voronina OV, Chernikova EA, Mishchenko AYU, Gordukova MA, Davydova NV, Zhirkova JuV, Korsunsky AA. Neutrophil CD10 and CD16 as markers of generalized infection development in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(3):369–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

CD10和CD16中性粒细胞作为新生儿全身性感染发展的标志物

Igor V. Obratsov¹, Anastsiiia A. Obratsova¹, Oksana V. Voronina¹, Ekaterina A. Chernikova¹, Anastsiya Yu. Mishchenko¹, Maria A. Gordukova¹, Nataliia V. Davydova¹, Julia V. Zhirkova^{1,2}, Anatoly A. Korsunskiy^{1,3}

¹ Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

摘要

现实性。新生儿脓毒症的问题至今仍然十分重要，因此寻找新的早期预测因子以识别感染的发展和扩散具有重要意义。

目的。确定在新生儿感染过程中具有预后价值的中性粒细胞表型特征。

材料和方法。在本研究中，进行了一项观察性单中心前瞻性选择性非对照实验，研究对象为261名新生儿，时间范围为2022年至2023年，分为“对照”组 (n = 96)、 “局部感染”组 (n = 95) 和“全身感染”组 (n = 70)。调查对象的平均后概念年龄为38.7周 (范围38.4-39.0周)，妊娠周数为38.0周 (范围37.7-38.2周)。在住院的第一天，从外周静脉采集血样以进行分析。

结果。CD16水平的降低与重症监护 (ОРИТ) 治疗时间的延长相关，从4天增加到8天 ($p = 9.33 \times 10^{-8}$)，住院时间从14天延长至22天 ($p = 1.58 \times 10^{-7}$)。CD10水平的降低同样与ОРИТ的治疗时长延长有关，从4天增加到8天 ($p = 3.01 \times 10^{-6}$)，住院时间则从14天延长至19天 ($p = 2.78 \times 10^{-5}$)。低水平的HLA-DR也与ОРИТ及住院时间的延长相关：分别为4天对8天 ($p = 7.16 \times 10^{-5}$) 和14天对21天 ($p = 4.03 \times 10^{-5}$)。在正常CD10水平下，CD16水平降低的患者在ОРИТ的治疗时间为4天，而当两个指标均降低时，治疗时间则为11天 ($p = 2.13 \times 10^{-5}$)。在CD16降低且CD10正常的患者中，住院总时长的中位数为16天，而在两者均降低的情况下则为23天 ($p = 3.36 \times 10^{-6}$)。在“局部感染”组中，CD16水平降低与ОРИТ住院时间的中位数增加相关，从4天延长至6天 ($p = 0.010$)，而总住院时间则从13天延长至19天 ($p = 4.14 \times 10^{-4}$)。在该子组中，CD10水平降低与ОРИТ住院时间的中位数增加有关，从7天延长至11天 ($p = 0.011$)，总住院时间则从19天延长至27天 ($p = 0.037$)。

结论。中性粒细胞膜蛋白CD10和CD16水平在住院治疗的第一天降低，成为新生儿全身性感染的一个不良预后因素。这一发现提示，监测这两个标志物的表达可能有助于早期识别感染进展风险，从而改善临床管理和治疗策略。

关键词：CD10; CD16; CD62L; HLA-DR; 中性粒细胞; 单核细胞; 新生儿脓毒症; 儿童。

引用本文

Obratsov IV, Obratsova AA, Voronina OV, Chernikova EA, Mishchenko AY, Gordukova MA, Davydova NV, Zhirkova JuV, Korsunsky AA. CD10和CD16中性粒细胞作为新生儿全身性感染发展的标志物. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(3):369-380. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1822>

收到: 06.06.2024

接受: 13.08.2024

发布日期: 20.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время сепсис определяется как «угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию», при его несвоевременном/неадекватном лечении высока вероятность развития шока, полиорганной недостаточности и гибели больного [1]. Несмотря на прогресс современного инфекционного контроля, частота сепсиса у новорожденных составляет 0,1–0,8 % в общей популяции, а среди недоношенных детей, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), — до 14 % с летальностью до 30–40 %; у новорожденных все еще выявляется до 3 млн новых случаев сепсиса в год [2].

Сегодня продолжается поиск и совершенствование ранних биомаркеров сепсиса, позволяющих, с одной стороны, заблаговременно интенсифицировать терапию у пациентов группы риска, и с другой — отказаться от избыточного назначения антибиотиков с целью предотвращения развития полирезистентной внутрибольничной флоры. Поскольку нейтрофилы наиболее динамично реагируют на внедрение инфекции, их функциональную характеристику (например, оценку поверхностного CD64) часто используют для ранней диагностики инфекционно-септических осложнений. Оценка уровня мембранного белка CD64 нейтрофилов прочно заняла свое место в ранней диагностике сепсиса у взрослых [3]; однако этот подход не всегда дает существенные результаты у новорожденных. Нейтрофилы детей первого месяца жизни обладают рядом особенностей, делающих новорожденных более восприимчивыми к инфекции, а также затрудняющих диагностику инфекционных осложнений. К этим особенностям относится нарушение распознавания бактериальных липополисахаридов и белков, снижение адгезивности, хемотаксиса, апоптоза, формирования хроматиновых сетей и продукции активного кислорода [4, 5]. Поэтому для диагностики инфекционно-воспалительных процессов в неонатальном периоде чаще пользуются экспрессией HLA-DR на моноцитах [6], в то время как поиск диагностических биомаркеров нейтрофилов, специфичных для новорожденных, сохраняет свою актуальность.

Цель — определить особенности фенотипа нейтрофилов, обладающие прогностическим значением для ранней диагностики инфекционных процессов у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Обсервационное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое неослепленное экспериментальное исследование.

Критерии соответствия. Критерии включения: возраст до 21 дня; срок гестации выше 35 нед. Критерии не включения: органная дисфункция (балл pSOFA >8) при отсутствии лабораторно-инструментально подтвержденного очага инфекции; подтвержденные молекулярно-генетические

аномалии; подозрение на первичный иммунодефицит (низкое содержание T- и B-клеточных эксцизионных клонов TREC и KREC при неонатальном скрининге).

Условия проведения. Исследование проведено на базе ОРИТ, а также на базе госпитальных инфекционных отделений ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия).

Продолжительность исследования. В исследование включены пациенты, поступившие в клинику в период с 06 апреля 2022 г. по 20 декабря 2023 г. Продолжительность наблюдения соответствовала длительности лечения в стационаре и составила 16 (11–26) дней. Забор крови на исследование осуществляли в первые сутки после поступления в стационар. Предварительные результаты исследования опубликованы в сборнике работ конкурса молодых ученых научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (5–6 апреля 2024 г., Санкт-Петербург) [7], окончательные результаты представлены в настоящей статье.

Описание медицинского вмешательства. Родители всех пациентов, включенных в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия на участие. Забор периферической венозной крови осуществляли в вакутейнер с гепарином. Методом проточной цитометрии оценивали экспрессию CD10 на всех нейтрофилах, CD16 на нейтрофилах, высоко экспрессирующих CD62L, и HLA-DR на моноцитах при помощи цитометра FACS Canto II, оснащенного источниками излучения с длиной волны 488, 633, 405 нм в соответствии с инструкцией производителя. Использовали флуоресцентно-меченые моноклональные антитела: CD10 — BB515; CD45 — APC-H7; HLA-DR — PE (BD, США); CD62L — PE-Cy5; CD16 — PE (Beckman Coulter, США). Подробные сведения об используемом оборудовании и реагентах представлены в табл. 1.

Основной исход исследования. В качестве непрерывных исходов выбраны срок пребывания в ОРИТ и общий срок пребывания в стационаре у пациентов с нормальными и пониженными значениями CD16, CD10 и HLA-DR как среди всех обследованных ($n = 261$), так и внутри групп «Локализованная инфекция» ($n = 95$) и «Генерализованная инфекция» ($n = 70$).

Дополнительные исходы исследования. Дополнительно оценили распределение показателей CD16, CD10 и HLA-DR у пациентов с разной степенью выраженности инфекционного процесса; вычислили пороговые значения этих показателей, связанные с неблагоприятными исходами (смерть или перевод в паллиативное отделение); оценили значения показателей среди пациентов с различными исходами.

Анализ в группах. Вычисление значений показателей CD16, CD10 и HLA-DR проведено в группах:

1. «Контроль» ($n = 96$) — выполнение критериев включения при отсутствии подтвержденных инфекционно-воспалительных осложнений.

Таблица 1. Сведения об используемом оборудовании и реагентах

Table 1. Information on equipment and used chemicals

Медицинское изделие	Разрешительный документ	Страна-изготовитель	Страна-производитель
Цитофлуориметр проточный для клинической лабораторной диагностики <i>in vitro</i> BD FACSCanto II с принадлежностями	Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00950 от 8 мая 2008 г.	США	США
Реагенты <i>in vitro</i> и расходные материалы для проточной цитометрии	Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01473 от 31 октября 2017 г.	США	США
Реагенты <i>in vitro</i> и расходные материалы для проточной цитометрии	Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/11445 от 31 октября 2017 г.	США	США
Реагенты диагностические <i>in vitro</i> для цитометрических исследований, в наборах и отдельных упаковках	Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07428 от 19 июля 2010 г.	США	США
Реагенты <i>in vitro</i> диагностические для цитометрических исследований, в наборах и отдельных упаковках	Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07938 от 28 октября 2010 г.	Франция	США

2. «Локализованная инфекция» ($n = 95$) — выполнение критериев включения при наличии лабораторно-инструментально подтвержденного очага инфекции при отсутствии органной недостаточности.

3. «Генерализованная инфекция» ($n = 70$) — выполнение критериев включения при наличии лабораторно-инструментально подтвержденного очага инфекции и органной недостаточности (балл pSOFA >8).

Вычисление пороговых значений показателей CD16, CD10 и HLA-DR проведено в двух взаимоисключающих группах «Генерализованная инфекция» ($n = 70$) и «Отсутствие генерализованной инфекции» ($n = 191$), а также в группах пациентов с благоприятными ($n = 243$) и неблагоприятными исходами ($n = 18$).

Методы регистрации исходов. Непрерывные (сроки пребывания в ОРИТ и в стационаре) и качественные (выписка, смерть, перевод в паллиатив) исходы регистрировались методом выкопировки выписных эпикризов.

Этическая экспертиза. Протокол исследования рассмотрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, протокол заседания № 45, 31 мая 2022 г.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных выполнена в пакете SPSS 21 (IBM, США). Количественные данные представлены в формате границ межквартильного диапазона. Сравнение распределений

проводили на основании критерия Краскела–Уоллеса для трех независимых групп и на основании критерия Манна–Уитни для двух независимых групп. Оценку чувствительности и специфичности показателей выполняли методом ROC-анализа; точки отсечения построили на основании J-статистики Юдена. Сроки госпитализации пациентов оценивали при помощи анализа Каплана–Мейера, при этом выбывшими считали пациентов при выписке (благоприятный исход) и цензурировали умерших или переведенных на паллиатив (неблагоприятный исход). Сравнение распределений сроков госпитализации выполнили при помощи лог-рангового критерия Мантела–Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали $p = 0,05$.

Объекты (участники) исследования. Описание исходных характеристик участников исследования, зафиксированных при включении в исследование, представлено в табл. 2. Группа «Контроль» включает младенцев, госпитализированных в ОРИТ с неинфекционной патологией — синдромом дыхательных расстройств, неонатальной желтухой, а также состояние после операций по поводу врожденных аномалий развития — расщелины нёба, атрезии ануса и др. Группы «Локализованная инфекция» и «Генерализованная инфекция» включают детей с инфекционными процессами различной локализации: врожденные пневмонии, некротизирующие

Таблица 2. Исходные характеристики участников исследования

Table 2. Baseline characteristics of study participants

Группа	n	Доля мальчиков, %	Постнатальный возраст, сут	Срок гестации, нед.	Постконцептуальный возраст, нед.	Балл pSOFA
«Контроль»	96	63,5	3 (3–6)*	38 (36–40)	39,3 (36,7–40,3)	6 (5–7)
«Локализованная инфекция»	95	57,9	5 (4–8)	38 (37–40)	39,6 (37,7–41,0)	6 (5–7)
«Генерализованная инфекция»	70	71,4	5 (3–7)	38 (35–40)	38,9 (35,9–40,4)	10 (9–13)
Все обследованные	261	63,6	4 (3–7)	38 (36–40)	39,1 (37,0–40,6)	7 (5–9)

*Цифры в скобках обозначают интерквартильный диапазон.

*Numbers in brackets indicate interquartile range.

энтероколиты, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы кожи и омфалиты. Всего зарегистрировано 8 летальных исходов; 10 детей оформлены как паллиативные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

Снижение уровня CD16 оказалось связано с увеличением медианы реанимационного койко-дня с 4 до 8, общего койко-дня — с 14 до 22. Снижение уровня CD10 также связано с удлинением пребывания в ОРИТ с 4 до 8 койко-дней, и в стационаре — с 14 до 19 койко-дней. Аналогично падение HLA-DR оказалось связано с более длительным пребыванием в ОРИТ и общей госпитализацией: 4 против 8 койко-дней и 14 против 21 койко-дня соответственно. При одновременном рассмотрении показателей функциональной активности нейтрофилов CD16 и CD10 выяснилось, что медиана срока пребывания в ОРИТ у пациентов со снижением CD16 при нормальном CD10

не отличалась от нормы и составила 4 койко-дня, в то время как при снижении обоих показателей увеличилась до 11 койко-дней. Аналогично медиана общей длительности госпитализации у пациентов со снижением CD16 при нормальном CD10 незначительно превышала норму и составляла 16 койко-дней, а при снижении обоих показателей — увеличилась до 23 койко-дней. При оценке сроков госпитализации внутри групп выяснилось, что среди пациентов в группе «Локализованная инфекция» снижение CD16 связано с увеличением медианы пребывания в ОРИТ с 4 до 6 койко-дней и медианы общей длительности госпитализации с 13 до 19 койко-дней. Среди пациентов в группе «Генерализованная инфекция» снижение CD10 оказалось ассоциировано с увеличением медианы пребывания в ОРИТ с 7 до 11 койко-дней и медианы общей длительности госпитализации с 19 до 27 койко-дней. Все приведенные различия оказались статистически значимыми. Подробная статистическая сводка представлена в табл. 3; кривые Каплана-Майера — на рис. 1.

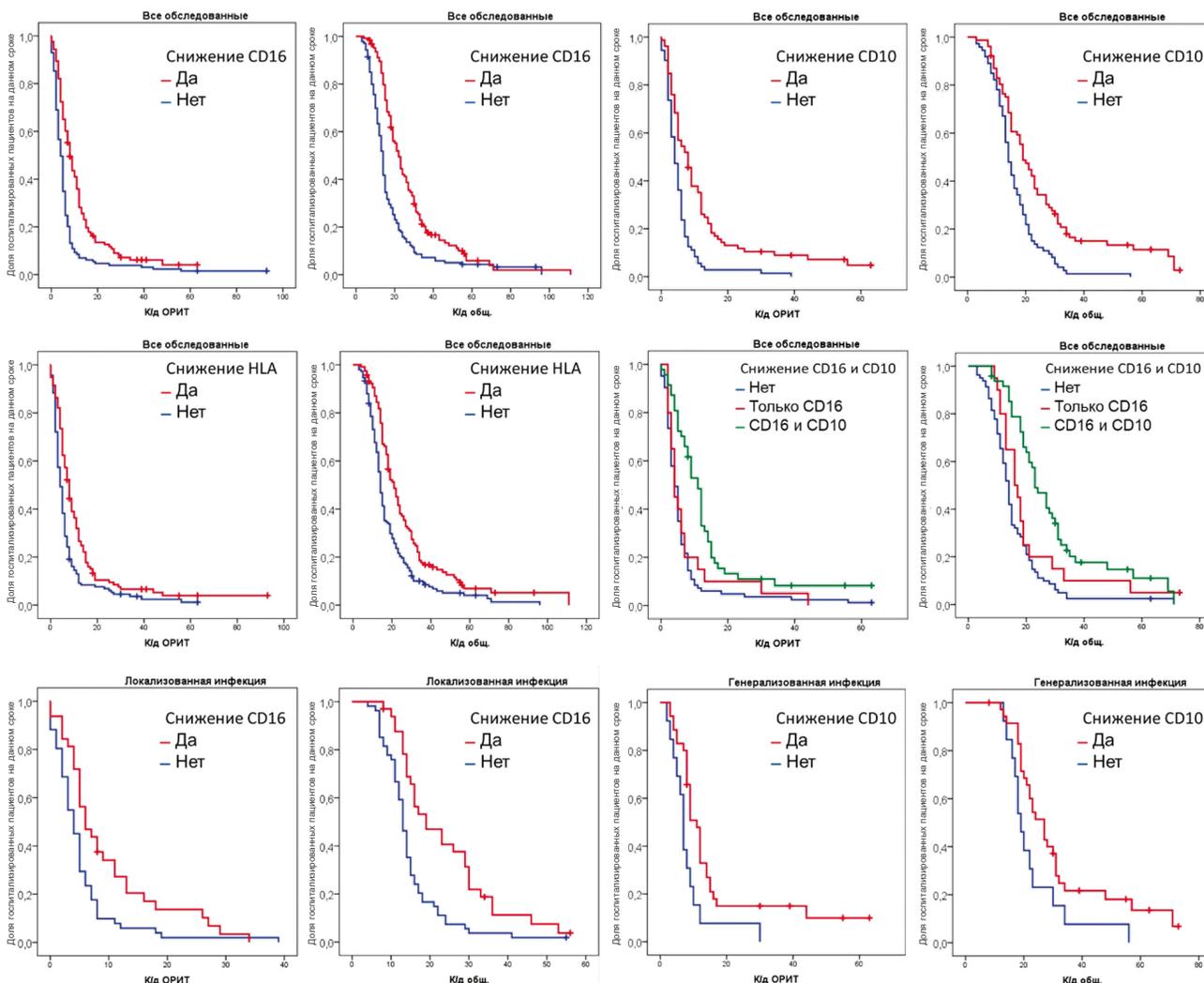


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в госпитальном отделении стационара у пациентов с различными значениями CD16, CD10 и HLA-DR. Цензурированные события соответствуют неблагоприятным исходам: К/д — койко-дни

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for ICU stay and total length of stay for patients with different CD16, CD10 and HLA-DR. Censored events indicate unfavourable outcomes

Таблица 3. Средние и медианы сроков госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

Table 3. Mean and median lengths of hospitalization and ICU stay

Показатель	Группа	Среднее			Медиана			Лог-ранговый критерий Мантела–Кокса		
		оценка	ст. ошибка	95 % ДИ	оценка	ст. ошибка	95 % ДИ	хи- квадрат	степени свободы	p
Общие койко-дни										
Снижение CD16	Нет	18,3	1,5	15,3–21,2	14	0,5	13,0–15,0	27,5	1	1,58×10 ⁻⁷
	Да	27,7	1,9	24,1–31,3	22	1,3	19,5–24,5			
	Всего	23,0	1,3	20,5–25,5	16	0,8	14,5–17,5			
Снижение CD10	Нет	16,1	1,0	14,1–18,0	14	0,9	12,3–15,7	17,6	1	2,78×10 ⁻⁵
	Да	25,9	2,2	21,5–30,2	19	1,6	15,8–22,2			
	Всего	21,0	1,3	18,5–23,5	16	1,1	13,9–18,1			
Снижение HLA-DR	Нет	19,0	1,3	16,4–21,6	14	0,6	12,9–15,1	16,9	1	4,03×10 ⁻⁵
	Да	28,2	2,3	23,7–32,8	21	1,6	18,0–24,0			
	Всего	22,9	1,3	20,4–25,4	16	0,8	14,5–17,5			
Снижение CD10 и CD16	Нет	16,0	1,3	13,5–18,5	14	0,6	12,8–15,2	25,2	2	3,36×10 ⁻⁶
	Снижен только CD16	21,6	3,5	14,7–28,4	16	2,2	11,6–20,4			
	Снижены 2 показателя	29,5	2,7	24,3–34,7	23	2,1	18,8–27,2			
	Всего	21,1	1,3	18,6–23,6	16	1,1	13,9–18,1			
Снижение CD16 («Лока- лизованная инфекция»)	Нет	14,9	1,2	12,6–17,2	13	0,6	11,9–14,1	12,5	1	4,14×10 ⁻⁴
	Да	23,9	2,3	19,4–28,4	19	3,9	11,3–26,7			
	Всего	18,3	1,2	15,9–20,7	14	0,7	12,7–15,3			
Снижение CD10 («Гене- рализованная инфекция»)	Нет	23,1	3,2	16,8–29,4	19	1,3	16,4–21,6	4,3	1	0,037
	Да	32,2	3,2	25,9–38,5	27	2,4	22,2–31,8			
	Всего	29,6	2,5	24,7–34,6	23	1,5	20,1–25,9			
Реанимационные койко-дни										
Снижение CD16	Нет	7,0	1,2	4,8–9,3	4	0,4	3,2–4,8	28,5	1	9,33×10 ⁻⁸
	Да	12,4	1,3	9,9–14,9	8	0,8	6,5–9,5			
	Всего	10,1	1,1	8,1–12,2	5	0,3	4,3–5,7			
Снижение CD10	Нет	5,4	0,7	4,1–6,8	4	0,5	3,0–5,0	21,8	1	3,01×10 ⁻⁶
	Да	12,6	1,8	9,1–16,0	8	1,2	5,7–10,3			
	Всего	9,1	1,0	7,2–11,1	5	0,4	4,1–5,9			
Снижение HLA-DR	Нет	7,3	0,9	5,5–9,1	4	0,4	3,1–4,9	15,8	1	7,16×10 ⁻⁵
	Да	12,9	1,8	9,4–16,4	8	0,7	6,6–9,4			
	Всего	10,1	1,1	8,0–12,2	5	0,3	4,3–5,7			
Снижение CD10 и CD16	Нет	6,6	1,1	4,5–8,7	4	0,5	3,1–4,9	21,5	2	2,13×10 ⁻⁵
	Снижен только CD16	8,1	2,4	3,5–12,7	4	0,6	2,9–5,1			
	Снижены 2 показателя	14,5	2,4	9,9–19,1	11	1,0	9,0–13,0			
	Всего	9,2	1,0	7,2–11,2	5	0,4	4,1–5,9			
Снижение CD16 («Лока- лизованная инфекция»)	Нет	5,2	0,9	3,5–7,0	4	0,5	3,0–5,0	6,7	1	9,68×10 ⁻³
	Да	9,8	1,6	6,6–12,9	6	1,4	3,2–8,8			
	Всего	7,0	0,9	5,3–8,7	5	0,3	4,3–5,7			
Снижение CD10 («Гене- рализованная инфекция»)	Нет	8,5	2,0	4,6–12,3	7	0,6	5,9–8,1	6,5	1	0,011
	Да	16,7	3,0	10,7–22,6	11	1,0	9,0–13,0			
	Всего	14,4	2,3	9,9–19,0	9	0,6	7,9–10,1			

Дополнительные результаты исследования

В контрольной группе показатель HLA-DR моноцитов находился в диапазоне 7,94–18,1 тыс. ед. флуоресценции (ед. фл.); в группе инфекционного очага — 5,65–15,1 тыс. ед. фл.; в группе сепсиса — 3,72–7,69 тыс. ед. фл. ($H = 47,7$; $p = 4,40 \times 10^{-11}$). Показатель CD16 у пациентов контрольной группы варьировал в диапазоне 33,0–54,9 тыс. ед. фл.; у пациентов с инфекционным очагом без органной недостаточности значительно не отличался и составил 26,2–52,9 тыс. ед. фл., в то время как у детей с сепсисом этот параметр был достоверно ниже — 15,8–35,4 тыс. ед. фл. ($H = 41,3$; $p = 1,08 \times 10^{-9}$). Экспрессия CD10 нейтрофилами у новорожденных в контрольной группе составила 3,56–10,3 тыс. ед. фл., у пациентов с инфекционным очагом — 5,27–15,0 тыс. ед. фл., а у детей с течением сепсиса — 1,69–8,43 тыс. ед. фл. ($H = 18,0$; $p = 1,24 \times 10^{-4}$). Распределение показателей среди пациентов в группах показано на рис. 2.

Проанализировали показатели, связанные с неблагоприятными исходами вследствие генерализации инфекции у пациентов в ОПИТ ($n = 18$). Выявлено достоверное снижение уровней CD10 и CD16 в случаях с неблагоприятными исходами: у выздоровевших детей CD10 находился в диапазоне 3,05–10,4 тыс. ед. фл. по сравнению с 1,13–3,56 тыс. ед. фл. ($Z = 2,86$; $U = 675$; $p = 0,029$); CD16 — в диапазоне 24,8–50,7 тыс. ед. фл. по сравнению с 9,20–25,2 тыс. ед. фл. ($Z = 3,39$; $U = 2211$; $p = 6,90 \times 10^{-4}$). Распределение показателей CD16 и CD10 среди пациентов с различными исходами показано на рис. 3.

При помощи ROC-анализа построены точки отсечения, падение уровня показателей ниже которых свидетельствует о вероятности неблагоприятного исхода. Для дальнейшего ROC-анализа вся совокупность обследованных больных была разделена на две взаимоисключающие группы: с генерализацией инфекции и без нее. С помощью этой группировки вычислены точки отсечения для CD10, CD16 и HLA-DR, определяющие вероятность течения сепсиса у пациента. Значения показателей в точках отсечения, а также чувствительность и специфичность оценок представлены в табл. 4; ROC-кривые показаны на рис. 4.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования медицинского вмешательства отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Доказано, что CD10 и CD16 на поверхности нейтрофилов перспективны в качестве прогностических биомаркеров неонатального сепсиса. Построены пороговые значения, падение показателей ниже которых говорит о риске развития инфекционно-септических осложнений у новорожденных. Падение CD10 ниже чем на 60 % от точки отсечения и CD16 ниже чем на 70 % от точки отсечения свидетельствует о возможности летального исхода. Одновременное исследование CD10 и CD16 увеличивает точность диагностики, исключая ложное определение пониженного уровня CD16 при нормальном уровне CD10.

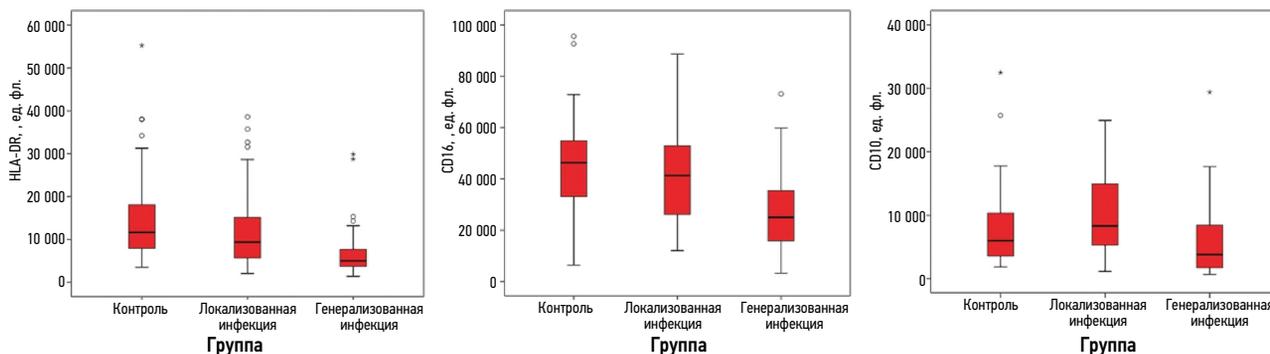


Рис. 2. Распределение показателей HLA-DR, CD16 и CD10 среди пациентов в группах
Fig. 2. Distribution of HLA-DR, CD16 and CD10 among patients in groups

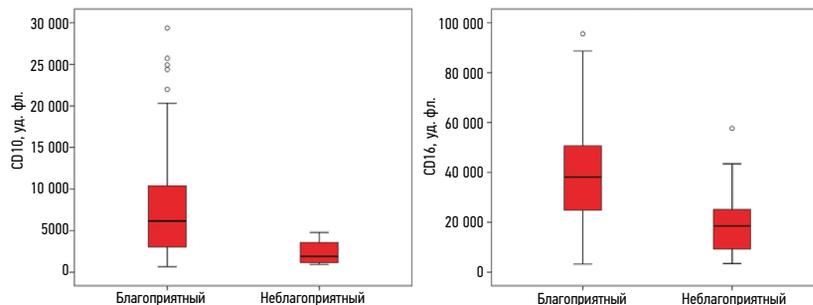


Рис. 3. Распределение показателей CD16 и CD10 среди пациентов с различными исходами
Fig. 3. Distribution of CD16 and CD10 scores among patients with different outcomes

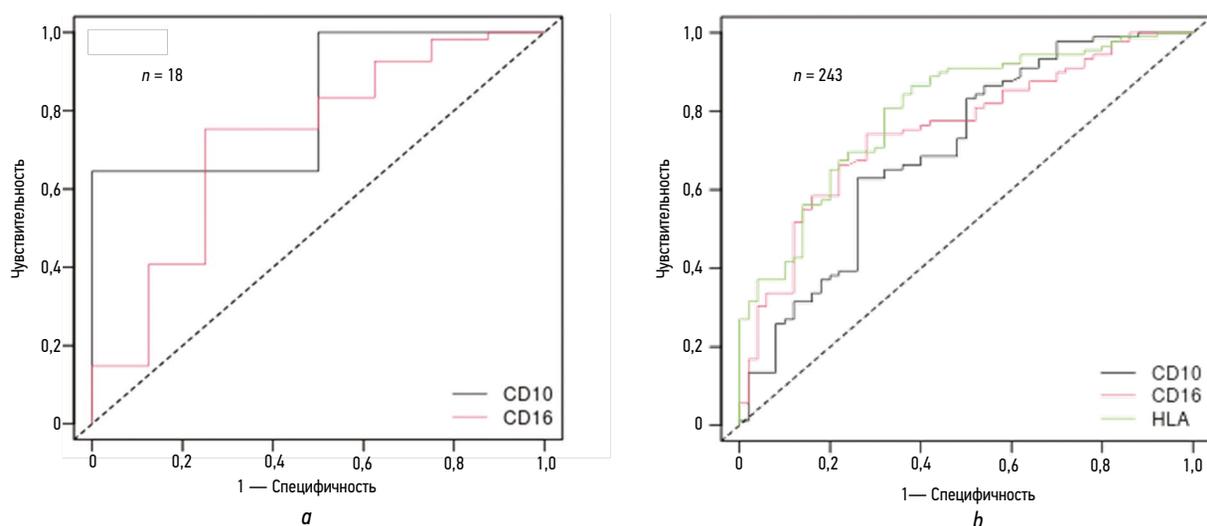


Рис. 4. ROC-кривые для показателей CD10 и CD16 в зависимости от исхода (а) и для показателей CD10, CD16 и HLA-DR в зависимости от наличия генерализации инфекции (b)

Fig. 4. ROC curves for CD10 and CD16 depending on the outcome (a) and for CD10, CD16 and HLA-DR depending on the presence of generalized infection (b)

Диагностическая чувствительность и специфичность определения CD10 и CD16 сопоставима с HLA-DR моноцитов, широко используемым для диагностики неонатального сепсиса в России и за рубежом.

Обсуждение основного результата исследования

CD10 (неприлизин, нейтральная эндопептидаза) представляет собой цинковую металлопротеиназу нейтрофилов, которая расщепляет пептиды по аминокислотам гидрофобных аминокислот [8]. Экспрессия CD10 характерна для зрелых нейтрофилов, которые могут обладать как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом [9]. В частности, CD10⁺ALPL⁺-нейтрофилы задействованы в формировании резистентности к терапии чек-пойнт-ингибиторами в онкологии за счет необратимого подавления активности Т-лимфоцитов внутри опухоли [10]. Поэтому в норме популяция зрелых CD10⁺-нейтрофилов способна поддерживать воспалительный ответ, с одной стороны, с другой — ограничивая и локализуя его при необходимости. В то же время CD10⁻-нейтрофилы стимулируют выживание Т-лимфоцитов и активируют в них выработку интерферона- γ [9], они обладают слабой противовоспалительной активностью по отношению к Т-клеточному звену. Этот факт объясняет обнаруженное в работе повышение уровня CD10 на мембране нейтрофилов у пациентов с локализованной инфекцией за счет выхода в кровоток зрелых клеток и снижение уровня CD10 при генерализации инфекционных осложнений, сопровождающейся появлением в кровотоке незрелых форм нейтрофилов, избыточно активирующих Т-клеточный иммунитет. Наши данные согласуются с результатами [11], полученными на модели приматов и взрослых людей-добровольцев, которым вводили 10^8 КОЕ/кг *Escherichia coli* или 4 нг/кг липополисахарида соответственно. В обоих случаях авторы наблюдали достоверное обратимое

снижение экспрессии CD10-нейтрофилов, которое сопровождалось лихорадкой с ознобами, тошнотой и миалгиями. На клинической модели сепсиса у взрослых показано, что зрелые CD10⁺-нейтрофилы низкой плотности подавляют пролиферацию лимфоцитов, в то время как CD10⁻ ее активируют [12, 13]. Приведенные литературные и экспериментальные данные подтверждают гипотезу «аварийного гемопозза» при сепсисе, характеризующегося повышенным рекрутированием нейтрофилов из костного мозга на фоне подавления их апоптоза на периферии.

CD16 (Fc γ -рецептор III типа, человеческий нейтрофильный аллоантиген 1, HNA-1) является одной из основных иммуногенных молекул нейтрофила у взрослых и детей [14]. В норме CD16 экспрессируется на поверхности всех нейтрофилов, независимо от их локализации и степени активации [15], поэтому для выделения субпопуляций клеток с различной функциональной активностью используют дополнительные поверхностные маркеры, в частности CD62L (L-селектин). Принято выделять популяции: зрелые клетки CD16⁺CD62L⁺, незрелые палочкоядерные формы CD16^{низк}CD62L⁺, иммуносупрессивные клетки CD16⁺CD62L^{низк} [16] и апоптотические нейтрофилы CD16^{низк}CD62L^{низк} [17]. Показано, что наличие клеток, высоко экспрессирующих CD16 и низко — CD62L, ассоциировано с инфекционными осложнениями и неблагоприятным прогнозом у пациентов с течением острого респираторного дистресс-синдрома на фоне сепсиса [18]. Поэтому в настоящей работе оценивали содержание функционально полноценных CD16⁺CD62L⁺-нейтрофилов. Выявление сниженного уровня экспрессии CD16 на CD62L⁺-клетках по нашим данным оказалось ассоциировано с повышенным риском развития и генерализации инфекции, реализующимся, вероятно, за счет супрессивного фенотипа юных форм CD62L⁺ нейтрофилов [16, 17], в большом количестве выделяющихся при «аварийном

гемопозе». Кроме того, снижение поверхностного CD16 характерно для начальных стадий процесса клеточной гибели нейтрофилов [19], который запускается при инфекционно-воспалительных осложнениях во время образования нейтрофильных хроматиновых сетей. Снижение уровня CD16 оказалось связано с подавлением генов, ответственных за функциональную активность нейтрофилов в модели колоректального рака [20]; постепенная потеря CD16, ассоциированная с подавлением фагоцитоза, обнаружена у людей в процессе старения [21].

Таким образом, представленные в работе данные о повышенном риске инфекционно-септических осложнений у пациентов со сниженными CD10 и CD16 согласуются с современным представлением о роли этих поверхностных молекул в функционировании нейтрофилов.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании не учитывается воздействие срока гестации новорожденных на экспрессию CD10 и CD16 нейтрофилов. Представляется целесообразным выделение групп пациентов с различной локализацией инфекции, а также различным этиологическим фактором: грамотрицательные и грампозитивные микроорганизмы, инфекция дрожжевыми и плесневыми грибами. Кроме того, дальнейшей проверки требует возможность применения CD10 и CD16 нейтрофилов у пациентов с первичными иммунодефицитами, в частности, с заболеваниями, обусловленными генетическим дефектом нейтрофильной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что по уровню экспрессии CD10 и CD16 на поверхности нейтрофилов можно судить об их степени зрелости и функциональной полноценности. Снижение этих параметров выявляется при воспалительных процессах различной этиологии. При этом до сих пор не было данных о том, обладают ли эти показатели какой-либо прогностической ценностью или являются моментными индикаторами активации миелопоэза под воздействием провоспалительных цитокинов. В работе продемонстрировано, что снижение CD10 и CD16 нейтрофилов в начале наблюдения за пациентом является неблагоприятным прогностическим фактором. Оно связано с увеличением как срока пребывания в ОРИТ, так и общей длительности госпитализации. Пациенты с неблагоприятным исходом характеризуются более выраженным снижением показателей. Чувствительность и специфичность оценки CD10 и CD16 нейтрофилов сопоставимы с данными, имеющимися для конвенционального биомаркера неонатального сепсиса — HLA-DR моноцитов. Поэтому авторам представляется целесообразным использование CD10 и CD16 нейтрофилов в качестве дополнительного метода диагностики инфекционно-септических осложнений у новорожденных в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: И.В. Образцов — идея, дизайн исследования, анализ данных, обзор литературы, написание текста и редактирование рукописи; А.А. Образцова — анализ данных, подготовка датафрейма, сбор и анализ литературных источников, написание текста; О.В. Воронина, Е.А. Черникова — клиническое ведение пациентов, заполнение первичной базы данных, написание текста; А.Ю. Мищенко, М.А. Гордукова, Н.В. Давыдова — проточная цитометрия, написание текста; Ю.В. Жиркова — клиническое ведение пациентов, редактирование рукописи, административная поддержка; А.А. Корсунский — административная поддержка, редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование и публикация осуществлены при поддержке автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение о предоставлении гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины № 1712-3/22 от 06 апреля 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ (№ 45, 31.05.2022).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contributions of each author: I.V. Obratsov — idea, study design, data analysis, literature review, scientific writing and editing the manuscript; A.A. Obratsova — data analysis, dataframe preparation, collection and analysis of the literature, scientific writing; O.V. Voronina, E.A. Chernikova — clinical management of patients, primary database preparation, scientific writing; A.Yu. Mishchenko, M.A. Gordukova, N.V. Davydova — flow cytometry, scientific writing; Yu.V. Zhirkova — clinical management of patients, manuscript editing, administrative support; A.A. Korsunsky — administrative support, manuscript editing.

Funding source. This work is supported by the autonomous non-profit organization "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare", grant agreement for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine № 1712-3/22 dated April 6, 2022.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9 (No. 45, 2022 May 31).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis // *Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10104. P. 1770–1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
3. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М. Оценка экспрессии CD64 нейтрофилами крови в диагностике бактериальных инфекций и сепсиса // *Справочник заведующего КДЛ*. 2016. № 5. С. 44–54. EDN: WCKTVF
4. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers // *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. P. 840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
5. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Особенности онтогенетической адаптации нейтрофилов новорожденного (обзор литературы) // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 2. С. 55–65. EDN: DQEFLW doi: 10.36691/RJA1438
6. Патент РФ на изобретение № 2374646/ 27.11.09. Бюл. №33. Дударева М.В., Лелик М.П., Пухтинская М.Г. Способ ранней диагностики развития неонатального сепсиса у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств и гипоксическим поражением ЦНС. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2374646C1/ru> Дата обращения: 14.08.2024.
7. Образцов И.В., Образцова А.А., Воронина О.В., и др. Прогнозирование инфекционно-септических процессов у новорожденных при помощи исследования CD10 и CD16 нейтрофилов [тезисы]. В кн.: Сборник работ конкурса молодых ученых научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (5–6 апреля 2024 г., Санкт-Петербург). 2024. С. 10–14
8. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review // *Blood Cells Mol Dis*. 2002. Vol. 28, N 2. P. 260–274. doi: 10.1006/bcmd.2002.0513
9. Marini O., Costa S., Bevilacqua D., et al. Mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells [published correction appears in *Blood*. 2017. Vol. 129, N 24. P. 3271. doi: 10.1182/blood-2017-05-783423] // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 10. P. 1343–1356. doi: 10.1182/blood-2016-04-713206
10. Meng Y., Ye F., Nie P., et al. Immunosuppressive CD10+ALPL+ neutrophils promote resistance to anti-PD-1 therapy in HCC by mediating irreversible exhaustion of T cells // *J Hepatol*. 2023. Vol. 79, N 6. P. 1435–1449. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.024
11. Kaneko T., Stearns-Kurosawa D.J., Taylor F.Jr., et al. Reduced neutrophil CD10 expression in nonhuman primates and humans after *in vivo* challenge with *E. coli* or lipopolysaccharide // *Shock*. 2003. Vol. 20, N 2. P. 130–137. doi: 10.1097/01.shk.0000068326.68761.34
12. Liu M., Wang G., Wang L., et al. Immunoregulatory functions of mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils in sepsis patients // *Front Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 9. P. 1100756. doi: 10.3389/fmed.2022.1100756
13. Liu J., Shi H., Yu J., Xiong J. CD10 is a good biomarker to predict bacterial infection in sepsis-suspected patients // *Acta Med Mediterr*. 2019. Vol. 35. P. 2851. doi: 10.19193/0393-6384_2019_5_448
14. Мухин В.Е., Праулова Д.А., Панкратьева Л.Л., и др. Экспрессия Fc-гамма рецепторов нейтрофилов у недоношенных детей различного гестационного возраста // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 15, № 3. С. 273–278. EDN: WHHHTH doi: 10.15690/vsp.v15i3.1565
15. Lakschevitz F.S., Hassanpour S., Rubin A., et al. Identification of neutrophil surface marker changes in health and inflammation using high-throughput screening flow cytometry // *Exp Cell Res*. 2016. Vol. 342, N 2. P. 200–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.03.007
16. Medara N., Lenzo J.C., Walsh K.A., et al. Peripheral neutrophil phenotypes during management of periodontitis // *J Periodontol Res*. 2021. Vol. 56, N 1. P. 58–68. doi: 10.1111/jre.12793
17. Fraser J.A., Kemp S., Young L., et al. Silver nanoparticles promote the emergence of heterogenic human neutrophil sub-populations // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 7506. doi: 10.1038/s41598-018-25854-2
18. Zhang J., Gao C., Zhu Z., et al. New findings on CD16brightCD62Ldim neutrophil subtypes in sepsis-associated ARDS: an observational clinical study // *Front Immunol*. 2024. Vol. 15. P. 1331050. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331050
19. Dransfield I., Buckle A.M., Savill J.S., et al. Neutrophil apoptosis is associated with a reduction in CD16 (Fc gamma RIII) expression // *J Immunol*. 1994. Vol. 153, N 3. P. 1254–1263.
20. Lu Y., Huang Y., Huang L., et al. CD16 expression on neutrophils predicts treatment efficacy of capecitabine in colorectal cancer patients // *BMC Immunol*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 46. doi: 10.1186/s12865-020-00375-8
21. Butcher S.K., Chahal H., Nayak L., et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans // *J Leukoc Biol*. 2001. Vol. 70, N 6. P. 881–886.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
3. Kalashnikova AA, Voroshilova TM. Evaluation of CD64 expression by blood neutrophils in the diagnosis of bacterial infections and sepsis. *Handbook of the head of CDL*. 2016;5:44–54. EDN WCKTVF (In Russ.)
4. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
5. Muhin VE, Pankrat'eva LL, Yarcev MN, Volodin NN. Developmental adaptations of neonatal neutrophils (review). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):55–65. EDN: DQEFLW. doi: 10.36691/RJA1438
6. Патент RU No. 2374646/ 27.11.09. Byul. No. 33. Dударева MV, Lelik MP, Puhtinskaya MG. Method of early diagnosis of neonatal sepsis development in newborns with respiratory distress syndrome and hypoxic CNS damage. (In Russ.) [cited 2024 Aug 14]. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2374646C1/ru>
7. Obraztsov IV, Obraztsova AA, Voronina OV, et al. Prediction of infectious and septic processes in newborns using the study of CD10 and CD16 neutrophils [proceedings] In: Collection of studies of young scientists competition in the framework of the conference "Current

issues and innovative technologies in anesthesiology and resuscitation" (2024 April 5–6, Saint Petersburg). 2024. P. 10–14.

8. Elghetany MT. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):260–274. doi: 10.1006/bcmd.2002.0513

9. Marini O, Costa S, Bevilacqua D, et al. Mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells [published correction appears in *Blood*. 2017;129(24):3271. doi: 10.1182/blood-2017-05-783423]. *Blood*. 2017;129(10):1343–1356. doi: 10.1182/blood-2016-04-713206

10. Meng Y, Ye F, Nie P, et al. Immunosuppressive CD10+ALPL+ neutrophils promote resistance to anti-PD-1 therapy in HCC by mediating irreversible exhaustion of T cells. *J Hepatol*. 2023;79(6):1435–1449. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.024

11. Kaneko T, Stearns-Kurosawa DJ, Taylor F Jr, et al. Reduced neutrophil CD10 expression in nonhuman primates and humans after *in vivo* challenge with *E. coli* or lipopolysaccharide. *Shock*. 2003;20(2):130–137. doi: 10.1097/01.shk.0000068326.68761.34

12. Liu M, Wang G, Wang L, et al. Immunoregulatory functions of mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils in sepsis patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1100756. doi: 10.3389/fmed.2022.1100756

13. Liu J, Shi H, Yu J, Xiong J. CD10 is a good biomarker to predict bacterial infection in sepsis-suspected patients. *Acta Med Mediterr*. 2019;35:2851. doi: 10.19193/0393-6384_2019_5_448

14. Muhin VE, Praulova DA, Pankrat'eva LL. Expression of Fc-gamma receptors of neutrophils in premature infants of different gestational

ages. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):273–278. EDN: WHHHTH doi: 10.15690/vsp.v15i3.1565

15. Lakschevitz FS, Hassanpour S, Rubin A, et al. Identification of neutrophil surface marker changes in health and inflammation using high-throughput screening flow cytometry. *Exp Cell Res*. 2016;342(2):200–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.03.007

16. Medara N, Lenzo JC, Walsh KA, et al. Peripheral neutrophil phenotypes during management of periodontitis. *J Periodontol Res*. 2021;56(1):58–68. doi: 10.1111/jre.12793

17. Fraser JA, Kemp S, Young L, et al. Silver nanoparticles promote the emergence of heterogeneous human neutrophil sub-populations. *Sci Rep*. 2018;8(1):7506. doi: 10.1038/s41598-018-25854-2

18. Zhang J, Gao C, Zhu Z, et al. New findings on CD16brightCD62Ldim neutrophil subtypes in sepsis-associated ARDS: an observational clinical study. *Front Immunol*. 2024;15:1331050. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331050

19. Dransfield I, Buckle AM, Savill JS, et al. Neutrophil apoptosis is associated with a reduction in CD16 (Fc gamma RIII) expression. *J Immunol*. 1994;153(3):1254–1263.

20. Lu Y, Huang Y, Huang L, et al. CD16 expression on neutrophils predicts treatment efficacy of capecitabine in colorectal cancer patients. *BMC Immunol*. 2020;21(1):46. doi: 10.1186/s12865-020-00375-8

21. Butcher SK, Chahal H, Nayak L, et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol*. 2001;70(6):881–886.

ОБ АВТОРАХ

*Игорь Владимирович Образцов, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский пр., д. 29;
ORCID: 0000-0002-6649-853X; eLibrary SPIN: 6466-5680;
e-mail: obrztssoviv@zdrav.mos.ru

Анастасия Александровна Образцова;
e-mail: obrztssovaaa@zdrav.mos.ru

Оксана Викторовна Воронина; ORCID: 0009-0001-5942-2430;
e-mail: tkachukviktor601@gmail.com

Екатерина Алексеевна Черникова; ORCID: 0000-0001-9409-7832;
eLibrary SPIN: 6346-9181; e-mail: krasenkova.ea@gmail.com

Анастасия Юрьевна Мищенко; ORCID: 0009-0003-1353-1441;
eLibrary SPIN: 4509-8053; e-mail: nasta.tlt@mail.ru

Мария Александровна Гордукова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-3948-8491; eLibrary SPIN: 2205-4033;
e-mail: gordukovama@zdrav.mos.ru

Наталья Владимировна Давыдова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7325-6045; eLibrary SPIN: 9997-6197;
e-mail: nata1902@yandex.ru

Юлия Викторовна Жиркова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7861-6778; eLibrary SPIN: 5560-6679;
e-mail: zhirkova@mail.ru

Анатолий Александрович Корсунский, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9087-1656; eLibrary SPIN: 6374-0484;
e-mail: dr_kaa@mail.ru

AUTHORS' INFO

*Igor V. Obrztssov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 29 Shmitovskii av., Moscow, 123317, Russia;
ORCID: 0000-0002-6649-853X; eLibrary SPIN: 6466-5680;
e-mail: obrztssoviv@zdrav.mos.ru

Anastasiia A. Obrztssova, MD;
e-mail: obrztssovaaa@zdrav.mos.ru;

Oksana V. Voronina, MD; ORCID: 0009-0001-5942-2430;
e-mail: tkachukviktor601@gmail.com

Ekaterina A. Chernikova; ORCID: 0000-0001-9409-7832;
eLibrary SPIN: 6346-9181; e-mail: krasenkova.ea@gmail.com

Anastasiya Yu. Mishchenko, MD; ORCID: 0009-0003-1353-1441;
eLibrary SPIN: 4509-8053; e-mail: nasta.tlt@mail.ru

Maria A. Gordukova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3948-8491; eLibrary SPIN: 2205-4033;
e-mail: gordukovama@zdrav.mos.ru

Nataliia V. Davydova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-7325-6045; eLibrary SPIN: 9997-6197;
e-mail: nata1902@yandex.ru

Julia V. Zhirkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-7861-6778; eLibrary SPIN: 5560-6679;
e-mail: zhirkova@mail.ru

Anatoly A. Korsunskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-9087-1656; eLibrary SPIN: 6374-0484;
e-mail: dr_kaa@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author