

2. Зинкевич О. Д., Литвинов Р. И., Куравская М. С. // Бюлл. экспер. биол.—1982.— № 7.—С. 86—88.

3. Зинкевич О. Д., Сафина Н. А., Харрасов А. Ф., Мингазова А. Х. // Вопр. мед. химии.—1990.— № 2.—С. 53—56.

4. Литвинов Р. И., Грубер Н. М., Ощепкова С. Ф. и др. // Ортопед. травматол.—1990.— № 12.—С. 51—54.

5. Литвинов Р. И., Зинкевич О. Д., Зубаирова Л. Д. // Цитология.—1983.— № 10.—С. 1185—1190.

6. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол.—1985.— № 2.—С. 93—94.

7. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол.—1988.— № 4.—С. 41—45.

8. Hoffstein S. T., Weissmann G., Pearlstein E. // J. Cell. Sci.—1981.— Vol. 50.— P. 315—327.

9. Hormann H., Richter H., Jelinic V. // Thrombos. Res.—1985.— Vol. 38.— P. 183—194.

10. Kaplan J. E., Snedeker P. W., Baum S. H. et al. // Thrombos. Haemostas.—1983.— Vol. 49.— P. 217—223.

11. Klingemann H.-G., Kosukavak M., Hojeler H., Havemann K. // Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.—1983.— Vol. 364.— 264—277.

12. Krell W., Mann I., Heimberger N., Muller-Berghaus G. // Thrombos. Res.—1981.— Vol. 23.— P. 41—50.

13. Niwiarowska J., Cierniewska C. S. // Thrombos. Res.—1982.— Vol. 27.— P. 611—618.

14. Okada M., Blomback B., Chang M. D., Horowitz B. // J. Biol. Chem.—1985.— Vol. 260.— P. 1811—1820.

15. Procyk R., Blomback B. // Biochim. Biophys. Acta.—1988.— Vol. 967.— P. 304—313.

16. Stemberger A., Hormann H. // Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.—1976.— Vol. 357.— P. 1003—1005.

17. Tsukamoto G., Hesel W. E., Wake S. M. // J. Immunol.—1981.— Vol. 127.— P. 673—678.

18. Zubairov D. M., Litvinov R. I. // Thrombos. Res.—1981.— Vol. 21.— P. 226—236.

Поступила 20.01.94.

FIBRONECTIN, HEMOSTASIS AND PHAGOCYTOSIS

R. I. Litvinov

Summary

On the basis of experimental and literature data a hypothesis is proposed that plasma fibronectin serves as a mediator between hemostasis and RES. Fibronectin is thought to be an opsonic factor in the elimination of thrombogenic particles from blood flow. As an example of thrombogenic particles soluble fibrin precursors covalently bound to plasma fibronectin are examined. Interrelated changes of plasma fibronectin level, DIC signs, and alterations of the Kupfer cells' morphologic-and-functional state are in favor of the hypothesis. The idea is also proved by the presence of specific protein receptors for fibronectin on the surface of mononuclear phagocytes and neutrophils. It is suggested that plasma fibronectin and phagocytes represent a united antithrombotic mechanism which prevents excessive intravascular activation of hemostatic system in pathology.

УДК 616.155.3—008.13

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТОЗА

О. И. Пикуза, А. Н. Маянский

Кафедра детских болезней № 1 (зав.—проф. О. И. Пикуза)
Казанского медицинского института

Как известно, учение о фагоцитозе было инспирировано стремлением понять устойчивость организма к агрессивным, прежде всего инфекционным агентам. Сегодня это лишь часть фагоцитарной доктрины, ее классическая основа, которая, подобно другим иммунологическим концепциям, служит базисом для изучения комплекса фундаментальных и прикладных проблем медицины. Для современных работ по фагоцитозу, кроме феноменологического анализа, характерно стремление к расшифровке молекулярных основ реакции. Суть в том, что фагоциты рассматриваются сегодня не только как инструмент противoinфекционного иммунитета, но и как универсальный эффектор гомеостаза, реа-

гирующий на многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды. В связи с этим клиническое значение фагоцитарных сдвигов следует рассматривать с двух точек зрения. Во-первых, их можно использовать для суждения о резервах иммунитета, то есть в традиционном для исследований фагоцитоза плане. Во-вторых, такая информация полезна для определения глубины и динамики патологических процессов при различных заболеваниях не только инфекционной, но и неинфекционной природы. Здесь мы затронем второе направление, определив его клиническое содержание и диагностические возможности.

Немало клинических исследований связано с НСТ-тестом — реакцией бес-

субстратного восстановления нитросинего тетразолия. Он основан на уникальной способности фагоцитов утилизировать кислород с образованием высокоректогенных свободных радикалов. По техническому исполнению НСТ-тест — типичный цитохимический прием, но в отличие от других реакций подобного типа, в нем исследуют живые клетки, фиксируя их после инкубации с индикатором респираторного взрыва — НСТ. Это может быть сделано без дополнительной стимуляции (спонтанный НСТ-тест) или после стимуляции нейтрофилов *in vitro* (индуцированный НСТ-тест). Об интенсивности реакции судят по количеству диформаза, который откладывается в виде грубодисперсных темносиних гранул внутри или на поверхности активированного нейтрофила. В крови здорового человека лейкоциты, не испытывая активирующих воздействий, находятся в покоящемся (физиологически инертном) состоянии. Внедрение в кровь раздражителей, дестабилизирующих медиаторные системы плазмы, вызывают функциональную перестройку клеток, одним из проявлений которой служит усиление кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Поскольку такие ситуации типичны для многих клинических состояний, спонтанный НСТ-тест принадлежит к чувствительным индикаторам нормы и патологии. В наших исследованиях спонтанный НСТ-тест был использован для контроля за антибактериальной терапией [6]. Если лечение выбрано правильно, процент активированных нейтрофилов быстро падает, опережая динамику лейкоцитарных сдвигов, СОЭ и др.

Индукцированный НСТ-тест представляет разновидность нагрузочных тестов, вскрывающих резервные возможности различных систем организма. Так, при снижении резервов фагоцитоза до 10 и менее усл. ед. у 75% новорожденных на фоне ОРЗ происходило развитие воспалительного процесса в легких. Контроль за этим показателем позволил нам прогнозировать вероятность пневмонии и осуществлять превентивную терапию детям для ее предупреждения [4].

Значительный интерес клиницистов представляет изучение фагоцитарного статуса по реактивной хемилюминесценции (ХЛ). В этом случае удается

работать с ничтожными объемами крови, не подвергая ее фракционированию. Принципиально, что уровень ХЛ зависит не столько от количества нейтрофилов, сколько от их функционального состояния [3]. Как показали наблюдения клиницистов, метод ХЛ создает уникальные возможности для динамических наблюдений за фагоцитарными реакциями, условиями и механизмами их инициации, развития и регрессии. Из всех способов функционального зондирования фагоцитов этот метод имеет наибольшие перспективы внедрения в общеклиническую практику.

Важный вопрос — опсонофагоцитарные реакции. Есть все основания для констатации существования системы опсонической кооперации: атакуя одну и ту же мишень, опсонические факторы дополняют друг друга и, кроме того, способны избирательно реагировать с различными объектами. Ведущим (по крайней мере в противобактериальном иммунитете) остается тандем антитела-комплемент, хотя и другие опсоны представляют безусловный интерес. Участие компонента в «доиммунном» фагоцитозе сопряжено главным образом с альтернативным каскадом. Этот механизм почти универсален, но вместе с тем по силе воздействия он уступает кооперативным эффектам антител и классического каскада компонента, а также лабильнее последнего. По данным нашей клиники, среди больных с бактериальными инфекциями (пневмония, сепсис) опсонический резерв альтернативного пути активации компонента (АПАК) был нередко в 5—10 раз ниже нормы [1, 8]. Это, в частности, свидетельствует о том, что классический каскад более устойчив к нарушениям внутренней среды и менее пригоден для их регистрации. Такой же вывод следует из работы Е. С. Леоновой и соавт. [2], которые отметили изменение гемолитической активности АПАК в начальной фазе гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных при относительной стабильности классического пути активации компонента.

Подобно другим неспецифическим реакциям иммунитета реакции в системе АПАК особенно важны в периоде новорожденности, в раннем детстве, когда приобретенный (специфический)

Иммунитет к большинству возбудителей еще не сформировался. Дефицит опсопинов может быть одной из причин ослабления фагоцитоза у новорожденных. По крайней мере, замена аутологичной сыворотки на сыворотку взрослых доводит интенсивность опсонинзависимых антибактериальных реакций «неонатальных» нейтрофилов до «взрослого» уровня [12]. По собственным данным, снижение опсонического резерва АПАК у новорожденных с ОРВИ и пиогенными инфекциями является неблагоприятным прогностическим признаком, отражая склонность к суперинфекции и генерализации процесса. В группе новорожденных с низкими показателями (значение опсонической активности АПАК менее 30% от среднего уровня взрослых) септические проявления пиогенного процесса отмечали у 80% больных, на фоне высоких значений — в единичных случаях [10].

В последние годы много внимания уделяется фибронектину. Доказано, что он обладает опсоническим эффектом в системе мононуклеарного фагоцитоза, усиливая фильтрующую (клинринговую) функцию макрофагов [11]. Поэтому мониторинг за концентрацией фибронектина в плазме позволяет прогнозировать направленность патологического процесса. Обследование 93 больных пневмонией показало, что в случаях снижения концентрации фибронектина до 100 мкг/мл практически у всех детей развивались тяжелые токсические синдромы [7]. Это явилось обоснованием для использования препаратов, содержащих фибронектин, в терапии токсических форм пневмонии. В качестве такого средства нами был применен криопреципитат [9].

Препарат вводили внутривенно в количестве 10 — 15 мл на инфузию на фоне низких концентраций плазменного фибронектина. Уже при однократном введении у 26 из 37 больных наблюдали выраженный клинический эффект, прежде всего купирование синдрома интоксикации. Это сочеталось с позитивными гематологическими сдвигами: тенденцией к нормализации гемограммы, снижением концентрации средних пептидов, повышением уровня фибронектина.

Большой интерес вызывает ослабление функций, которые обеспечивают

хемотаксис фагоцитов. По ходу воспалительной реакции существует период, когда эмиграция лейкоцитов из сосудистого русла особенно эффективна, обеспечивая (благодаря выигранному времени) перевес над инфекционным агентом. Инициация и успешное завершение хемотаксиса зависят по меньшей мере от трех условий — выбора вектора движения, его стабилизации и собственно движения. Дефекты каждого из этих звеньев нарушают нормальное течение процесса. Запоздалое появление хемоаттрактантов также, как и клеточные дефекты, сдерживает мобилизацию фагоцитов, способствуя опережающему размножению бактерий. Нами отмечено, что снижение миграционной активности нейтрофилов в 2 раза сопровождалось затяжным, торпидным течением пневмонии более чем у 50% детей дошкольного возраста [6].

Интригующим является значение фагоцитарных реакций в общей и частной патологии. Суть не только в конкретизации мишеней и молекулярных основ биоагрессивности фагоцитов. Главное — осознание клинических ситуаций, при которых может быть реализован их деструктивный потенциал [3]. В сферу фагоцитозависимых процессов включены эмфизема легких, болезни иммунных комплексов, поздние осложнения атопических реакций, инфаркт миокарда, атеросклероз, подагра, псориаз, циррозы и ремодуляция рубцовой ткани и др.

Практически важный вопрос — регуляция фагоцитоза, то есть усиление (разновидность иммуностимуляции) и ослабление (например, противовоспалительная терапия) фагоцитарных реакций. Для усиления можно использовать заместительную терапию, в частности инфузию или местные аппликации препаратов плазмы, клеток, имитацию функции РЭС (гемосорбция), прямую или опосредованную стимуляцию фагоцитов.

Приводим результаты собственных наблюдений за эффективностью коммерческого препарата лейкоцитарной массы, примененного в клинике новорожденных с септическим состоянием [4]. Придерживались следующих правил: а) препарат использовали не позднее 8 — 12 часов с момента получения; б) браковали сыворотки, в которых содержание нейтрофилов, рецептирующую

щих IgG- и СЗ-опсонины по реакциям IgG- и СЗ-зависимой адгезии, было ниже 50%; в) инфузии проводили на фоне уменьшения количества нейтрофилов крови, способных к IgG- и СЗ-зависимым реакциям (закрепление менее 30% клеток на IgG- и СЗ-содержащих субстратах). Лейкомассу получили 27 новорожденных в возрасте от 7 до 25 дней с клиническими и микробиологическими проявлениями сепсиса. Препарат вводили внутривенно, однократно в дозе 5—7 мг/кг массы тела ребенка. Эффект отмечали спустя 12—24 часа: сглаживались симптомы интоксикации, наблюдалась положительная динамика физикальных данных, нормализация гемограммы, повышение уровня FcR- и СЗR-позитивных нейтрофилов. Длительность пребывания детей в стационаре сокращалась на 8—10 дней, летальных исходов не было.

В настоящее время следует искать пути к избирательному воспроизведению гипер- и гипореактивных состояний, то есть к кондиционированию клеток [5]. Это позволит контролировать их чувствительность к раздражителям в очаге воспаления, способствуя максимально корректному управлению фагоцитарными механизмами гомеостаза. Если для мононуклеарных фагоцитов кондиционирование — проблема не новая (праймирующий эффект лимфокинов на макрофаги обнаружен в 1970 г.), то открытие функциональной пластичности зрелых нейтрофилов, которые принадлежат к числу высоко специализированных, «конечных» клеток, явилось известной неожиданностью. В настоящее время позитивное (праймирование) и негативное (деактивация) кондиционирование нейтрофила внимательно исследуется. Кроме чисто клинических, в том числе патогенетических аспектов, кондиционирование фагоцитов может оказаться полезным для решения таких проблем, как рестимуляция клеток, градуировка их функциональной неоднородности, дискретность механизмов активации. Пока в этом направлении боль-

ше перспектив, чем результатов, но именно это и должно стимулировать новые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо Е. И. Факторы опсонической кооперации в клинике гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.—Казань, 1990.
2. Леонова Е. С., Белова О. Н., Виноградова Т. В.//Педиатрия.—1989.—№ 6.—С. 38—41.
3. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.—Новосибирск, 1989.
4. Маянский А. Н., Разживин А. П., Пикуза О. И., Адо Е. И. Предупреждение осложнений у новорожденных детей с острыми респираторными и гнойно-воспалительными заболеваниями.—Методические рекомендации.—Горький, 1989.
5. Маянский А. Н., Пикуза О. И. Клинические аспекты фагоцитоза.—Казань, 1993.
6. Петрова Г. К. Функциональное состояние гуморальных и клеточных факторов системы фагоцитоза при пневмониях у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.—Казань, 1990.
7. Пикуза О. И., Мерфогель М. С., Зинкевич О. Д.//Педиатрия.—1988.—№ 9.—С. 19—22.
8. Пикуза О. И., Мерфогель М. С., Петрова Г. К. В кн.: Клиника, патогенез и лечение гриппа и других ОРЗ.—Л., 1989.
9. Пикуза О. И., Зинкевич О. Д., Мерфогель М. С. и др.//Казанский мед. ж.—1990.—№ 1.—С. 29—31.
10. Пикуза О. И., Адо Е. И., Петрова Г. К.//Казанский мед. ж.—1990.—№ 4.—С. 293—296.
11. Saba Th.//Arch. Intern. Med.—1970.—Vol. 126.—P. 1031—1052.
12. Xanthou M., Mandyla H.//Acta paediatr. hungarica.—1988.—89.—Vol. 29.—P. 137—141.

Поступила 17.01.94.

CLINICAL PROSPECTS OF THE STUDY OF PHAGOCYTOSIS

O. I. Pikusa, A. N. Mayansky

Summary

The possibilities of the use of phagocyte-dependent reactions in general clinical diagnosis in the determination of medical tactics and control of health reserves are analyzed. The methods of functional estimate of phagocytosis which may be used for practical tasks are recommended. The prospects for the study of phagocytic mechanisms in the development of immunodeficient, allergic states, chronic inflammatory diseases are shown.