

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО  
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРОМАДА Наталья Евгеньевна

У Д К

616-056.3-056.4:576.8.097.3:616-053.4

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМ КОМПЛЕМЕНТА  
И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИМУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ  
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -  
доктор медицинских наук,  
профессор О.А.Синицкая

Свердловск

1985

## О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ . . . . .	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	15
1.1. Биологические функции иммунных комплексов, свойства, физико-химическая характеристика. . .	21
1.2. Современные представления о биологической роли системы комплемента . . . . .	27
1.3. Значение циркулирующих иммунных комплексов, системы комплемента при аллергических заболеваниях . . . . .	44
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РАБОТЕ . . . . .	50
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ . . . . .	57
ГЛАВА 4. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ В ПЕРИОДЕ МАНИФЕСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ. . . . .	80

ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИА- ТЕЗЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ. .	102
ГЛАВА 6. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИК И УРОВНЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕ- МЕНТА У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИО- ДЕ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ. . . . .	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .	147
ВЫВОДЫ . . . . .	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	171
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	173

# Список сокращений, используемых в работе

- C' - общая комплементарная активность
- C1 - 1 компонент комплемента
- C2 - 2 компонент комплемента
- C3 - 3 компонент комплемента
- C4 - 4 компонент комплемента
- C5 - 5 компонент комплемента
- Ig - иммуноглобулин
- ИК - иммунные комплексы
- ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
- АГ - антиген
- АТ - антитело
- ФАТ - фактор, активирующий тромбоциты
- SIgA - секреторный иммуноглобулин А
- РЭС - ретикулоэндотелиальная система
- ЦАМФ, ЦГМФ - циклические нуклеомонофосфаты



## В В Е Д Е Н И Е

В последнее десятилетие отмечается значительный рост аллергических заболеваний у детей. Их формированию способствуют аномалии конституции, к которым относится и аллергический диатез (Соколова Т.С., 1977).

Проблема аллергии в настоящее время приобретает все большее значение. Это объясняется многими известными нам факторами: загрязнением атмосферы, почвы, воды, особенностями массового промышленного производства, влияющим на окружающую среду и организм человека, использованием большого количества лекарственных средств, вакцин, сывороток, сенсibilизирующих организм, преобладанием искусственного вскармливания детей, изготовлением консервированных продуктов питания с добавлением консервантов, синтетических материалов. Все это способствует изменению реактивности человека (плода ребенка, подростка, родителей), влияет на его адаптационные возможности, в обеспечении которых имеет большое значение четыре типа функциональных систем в организме: морфофункциональная, гомеостатическая, нейродинамическая и психофизиологическая (Адо А.Д., 1978; Ялут С.И., 1980; Воронцов И.М., 1983; Синявская О.А., 1985).

Аллергический диатез — широкое понятие о конституциональной аллергически измененной реактивности, являющейся основой для развития ряда патологических форм /конституциональный аллергический дерматит, истинная и себорейная экзема, нейродермит/ (Синявская О.А., 1978, 1980, 1985).

Клиническая картина манифестных проявлений аллергического диатеза многообразна, но наиболее частым симптомом является

ся поражение кожи (Синявская О.А., 1968; Антоньев А.А. и соавт., 1973).

В патогенезе данного патологического процесса, наряду с иммунологическими изменениями, энзимопатиями, анатомо-физиологическими особенностями детского организма значительную роль играют нарушения нейрогуморальной и эндокринной регуляции гомеостаза (Градишаров А.М., 1976; Кузнецов Н.Н., 1982; Вельтицев Ю.Е., 1984).

У большинства детей аллергический диатез представляет собой иммунопатию — первичную или вторичную, являющуюся результатом слабого или сильного иммунного ответа (Синявская О.А., 1980; Шатилова Н.В. и соавт., 1980).

В последние годы появились доказательства этнологической неоднородности аллергического диатеза, как по глубине и характеру генетически обусловленных дефектов, так и по провоцирующим факторам и патогенетическим механизмам (Синявская О.А., 1978; Малаховский Ю.Е. и соавт., 1979; Фролов Е.П., 1982; Вельтицев Ю.Е. и соавт., 1983; Воронцов И.М., 1983).

Общепринятым считается, что независимо от характера генетических дефектов и этнологических факторов, обязательным компонентом патогенеза этого патофизиологического состояния является сенсибилизация (Студеникин М.Я. и соавт., 1971; Гущин И.Г., 1980; Воронцов И.М. и соавт., 1978). Основную роль при этом отводят реактивным антигенам, составляющим основную часть иммуноглобулинов класса Е, которые определяются в сыворотке крови больных аллергией и в том числе у детей с аллергическим диатезом (Балаболкин И.И., 1983; Кац П.Д. и соавт., 1985; Atherton, 1981; Ishisaka, 1982; Taylor e.a., 1982; Mattеvig e.a., 1984). Однако в работах других авторов представлени

доказательства, что реактивный механизм не является единственным в развитии аллергического процесса (Малаховский Ю.Е. и соавт., 1979; Воронцов И.М., 1983; Бабункин Б.А. и соавт., 1985; Kaye, 1977; Church e.a., 1978; Ferguson e.a., 1984).

Существуют противоречивые мнения о коррелятивной связи между выраженностью аллергического процесса при аллергическом диатезе и концентрацией общего и специфического IgE в сыворотке крови (Hanifin e.a., 1977; Byrom e.a., 1979; Kajosari e.a., 1981).

Неоднозначную роль в развитии иммунопатологического процесса играют неспецифические факторы защиты. Это прежде всего — комплемент — основной эффекторный фактор многих иммунологических реакций, активирующийся иммунными комплексами и непосредственно принимающий участие в разрушении чужеродных антигенов (Иванов А.А., 1977; Кашкин К.П. и соавт., 1984; Lachmann, 1975; Müller-Eberhard, 1978; Fearon, 1983; Nydegger e.a., 1983; Ruddy, 1983).

Образование ИК является физиологическим этапом в процессе элиминации чужеродных антигенов, но при определенных условиях они могут быть причиной развития иммунопатологического процесса при ряде аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергодерматозы (Севамевич А.В. и соавт., 1980; Беклемышев Н.Д., 1982; Левина С.Г. и соавт., 1983; Тананко Э.М. и соавт., 1983; Cano e.a., 1977; Secher e.a., 1978; Theofilopoulos e.a., 1979; Paganelli e.a., 1979; Stendardi e.a., 1980; Ferguson e.a., 1984). Этот процесс реализуется через активацию системы комплемента по классическому и альтернативному пути с образованием лизосомальных ферментов /акти-

вацию плазминовой, калликреин-кининовой системы/ (Пилицкий В.И. и соавт., 1984; Cormane e.a., 1983).

В настоящее время обсуждается вопрос о роли системы комплемента в аллергических реакциях и индуции иммунного ответа. Однако в литературе недостаточно раскрыта суть влияния комплемента и отдельных его компонентов на течение аллергических заболеваний у детей.

Результаты изучения системы комплемента касаются в основном экспериментально воспроизводимых моделей анафилактики, а также представлены немногочисленными публикациями при бронхиальной астме (Костиченко Г.И. и соавт., 1980; Райzman С.М., 1980; Литовченко Л.М., 1981; Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Berrens e.a., 1976; Schorlemmer e.a., 1979; Glovsky e.a., 1980).

Представление о связи между содержанием ЦИК в сыворотке крови и функциональной активностью системы комплемента позволяет по новому подойти к оценке механизмов аллергических процессов. На современном этапе является важным определение роли ЦИК, системы комплемента, пяти его ключевых компонентов (C1-C5), установление коррелятивной связи между этими показателями при различных эволютивных кожных формах аллергического диатеза у детей.

**Ц е л ь   р а б о т ы.** Основной целью работы было установить степень участия ЦИК во взаимосвязи с системой комплемента в патогенезе аллергического диатеза, его эволютивных кожных форм у детей раннего возраста в зависимости от фазы течения и распространенности процесса.

**О с н о в н ы е   з а д а ч и   и с с л е д о в а н и я.**

1. Определить содержание ЦИК, качественный состав преципитата в сыворотке крови детей при различных формах аллерги-

ческого диатеза в зависимости от фазы течения и распространенности процесса.

2. Исследовать уровень функциональной активности компонента и первых пяти ключевых компонентов (C1 - C5) в сыворотке крови детей в зависимости от клинической формы, фазы течения, распространенности поражения кожи.

3. Установить характер корреляционных связей между уровнем ЦИК, общего IgE, качественным составом ЦИК и функциональной активностью системы компонента в зависимости от клинической формы патологического процесса.

4. Выявить влияние комплементарного профиля родителей на формирование неспецифических факторов защиты у детей с аллергическим диатезом.

5. Определить влияние комплексной терапии на динамику исследуемых показателей, включая действие препарата - продигозан (вводимого внутримышечно), оказывающего влияние на процессы активации альтернативного пути компонента.

**Н а у ч н а я   н о в и з н а.** В результате проведенной работы получены данные о состоянии общей функциональной активности системы компонента и отдельных компонентов C1-C5 у детей с аллергическим диатезом. Определено содержание ЦИК, их качественный состав во взаимосвязи с уровнем функциональной активности компонента в сыворотке крови с учетом клинической формы (аллергический конституциональный дерматит, себорейная, истинная детская экзема, нейродермит), в зависимости от распространенности поражения кожи (ограниченный, диффузный процесс) и фазы течения (фаза обострения и клинического улучшения).

Установлены корреляционные связи между уровнем ЦИК и

уровнем функциональной активности системы комплемента, концентрацией общего  $IgE$  в сыворотке крови и между качественным составом ЦИК (иммуноглобулинами классов A, M, G и E) и активацией системы комплемента.

Установлены корреляционные связи между комплементарным профилем родителей и системой комплемента у обследованных детей.

Показано, что клиническое выздоровление или улучшение кожного процесса под влиянием комплексной терапии не сопровождается восстановлением функциональной активности системы комплемента у группы больных с диссеминированным кожным процессом.

Установлена способность продигноза, вводимого внутримышечно при диссеминированном нейродермите и экземе с трансформацией в нейродермит, модулировать иммунный ответ, регулировать метаболизм комплемента, активировать альтернативный путь комплемента.

Проведенные исследования расширяют участие ЦИК и системы комплемента в механизмах аллергии, подчеркивают возможность участия комплемента в патогенезе аллергического диатеза у детей. Доказано сочетанное участие  $IgE$ -зависимого и иммунокомплексного механизмов развития аллергического воспаления при диссеминированных формах экземы и нейродермита.

**Практическая ценность работы.** Выявление нового звена патогенеза аллергического диатеза позволяет наметить новые подходы к дифференцированной терапии детей с учетом нарушений в системе комплемента и элиминации ЦИК. Патогенетически обоснованным при диссеминированном ней-



родермита и экземе с трансформацией в нейродермит явилось применение продигиозана, влияющего на активацию альтернативного пути комплемента через фрагмент C3, что позволило нам добиться не только клинического эффекта, но и удлинения периода ремиссии и коррекции сдвигов в системе комплемента. Назначение препарата является целесообразным с целью модуляции иммунного ответа: тенденции к нормализации функций Т- и В-лимфоцитов, уровня сывороточных иммуноглобулинов, активации функции макрофагов, РЭС, способствующих элиминации ЦИК.

Установление факта изменения изучаемых показателей под влиянием вводимого продигиозана и отсутствие выраженной динамики при клиническом улучшении кожного процесса при аллергическом диатезе в случаях, когда этот препарат не назначали, дает основания рекомендовать практическим врачам продолжать комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию сохранившихся иммунных нарушений, в процессе диспансеризации этого контингента детей.

Практически важным является выяснение измененного содержания ЦИК и функциональной активности комплемента на ранних стадиях аллергического диатеза при минимальных кожных проявлениях (аллергический конституциональный дерматит, ограниченная экзема), свидетельствующее о наступивших изменениях в системе комплемента.

Во избежание прогрессирования течения патологического кожного процесса и развития более тяжелых форм педиатры и дерматологи должны осуществлять комплексное рациональное лечение и профилактику обострений и проводить тщательную, рано начатую диспансеризацию.

Комплексное иммунологическое обследование детей с аллер-

гическим диатезом и их родителей дает возможность правильно интерпретировать характер клинических проявлений диатеза, а значит улучшить его прогнозирование.

**Реализация полученных исследований.** Результаты исследования внедрены в практику специализированной детской больницы № 19 г.Свердловска, областной детской клинической больницы, городской детской больницы № 16, используются на приемах областного консультативного центра по аллергодерматозам у детей, в методических рекомендациях для слушателей постоянно действующего семинара по проблемам аллергодерматозов у детей.

На способ диагностики активности неспецифических факторов защиты у детей раннего возраста с аллергическим диатезом; способ диагностики клинических вариантов и определения тяжести течения аллергического диатеза; способ лечения диссеминированной формы экземы и нейродермита; способ определения IgE-содержащих циркулирующих иммунных комплексов у детей с аллергическим диатезом получены удостоверения на рационализаторские предложения № 1057 от 3.12.1984 г., № 1050 от 12.12.1984, № 1157 от 7.06.1985, № 1182 от 15.10.1985 г.

По материалам диссертации опубликовано 3 печатных работы.

**Апробация работ.** Основные положения работы доложены на годичной научной сессии Свердловского медицинского института (1985), на республиканских курсах повышения квалификации педиатров и детских дерматологов РСФСР "Организация лечебной помощи детям, страдающим аллергодерматозами" в г.Свердловске (1984,1985), на заседании проблемной комиссии педиатрических кафедр СГМИ (1985).



На защиту выносятся следующие основные положения:

1. При аллергическом диатезе, его эволютивных кожных формах, у детей в периоде обострения кожного процесса имеются выраженные изменения функциональной активности системы комплемента, проявляющиеся у большинства детей снижением общей комплементарной активности и компонентов комплемента C1-C5, повышением уровней циркулирующих иммунных комплексов, среднего размера, содержащих IgA, IgM, IgG, IgE.

2. Выраженность указанных изменений зависит от клинической формы, тяжести патологического процесса, обширности поражения кожи, длительности заболевания, связана с неблагоприятными факторами развития в пре- и постнатальный периоды, наследственной отягощенностью, интеркуррентными заболеваниями и очагами хронической инфекции.

3. При различных клинических формах патологического процесса между концентрацией циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, их качественным составом, уровнем общей IgE и активностью системы комплемента, компонентов C1-C5 существует корреляционная связь различной силы и направления, что свидетельствует о связи этих систем и доказывает сочетанное участие реактивного и иммунокомплексных механизмов в развитии аллергического воспаления при распространенных формах экземы и нейродермита.

4. В периоде клинического улучшения кожного процесса после курса комплексной терапии не происходит параллельного восстановления измененного уровня ИК и функциональной активности у большинства детей с распространенными формами экземы и нейродермита.

5. В соответствии с выявленными нарушениями в системе комплемента в комплексе лечебных мероприятий при аллергическом диатезе у детей показано включение препаратов, влияющих на процессы активации комплемента, модулирующих равновесие в этой системе и стимулирующих элиминацию ЦИК (в частности, продиализана).

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клинико-статистические наблюдения последних лет свидетельствуют о широком распространении аллергического диатеза у детей (Воронцов И.М., 1978; Синявская О.А. и соавт., 1983; Вельтищев В.В., 1984). По данным М.Г. Чумовицкой (1971), частота аллергического диатеза колеблется от 56% у детей первого года жизни до 34,9% у детей третьего года жизни. Л.М. Чигринцева (1984) сообщает, что проявления аллергического диатеза наблюдаются у 44,6% детей первого года жизни. Кошечные поражения являются наиболее ранней и частой клинической реализацией аллергического диатеза у детей. Длительное, тяжелое течение аллергического диатеза сочетается с поражением органов желудочно-кишечного тракта, наличием очагов хронической инфекции, расстройствами центральной нервной системы, анемизацией (Гольдштейн Л.М., 1971; Скрипкин В.К. и соавт., 1975; Соколова Т.С. и соавт., 1977, 1983; Студинкина А.А., Фролов Е.П., 1979; Маталыгина О.А., 1978; Ведрова И.И. и соавт., 1980; Торопова Н.П. и соавт., 1980; Гордеева Г.Ф. и соавт., 1981; Харитоновна А.В. и соавт., 1984; Zachary e.a., 1982).

У детей с аллергическим диатезом при измененной реактивности организма отмечается высокая заболеваемость. Эти дети в два раза чаще заболевают бронхоинфекционной (Калашникова Г.А. и соавт., 1974; Менин М.В. и соавт., 1983) и у них в 5,5% случаев формируется бронхиальная астма (Чумовицкая М.Г. и соавт., 1982).

Установлена предрасположенность детей к рахиту (Станиславич З.А., 1978), чаще встречаются гнойные пиелиты, пиелонефриты (Крылова И.Г., 1977).

Указывается на связь аллергического диатеза с коллагеновыми болезнями (Исаева Л.А., 1967), гастроэнтерологическими заболеваниями (Синявская О.А. и соавт., 1974; Торопова Н.П., 1981; Шаробаро В.Е. и соавт., 1980).

У детей в связи с конституциональной предрасположенностью к аллергическим болезням, полиаллергией, высоким уровнем сенсибилизации в 3 раза чаще возникает лекарственная аллергия (Лаврищева Н.А. и соавт., 1981; Астафьева Н.Г., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983).

Н.Г.Шамова (1974) отмечает, что развитие бронхиальной астмы имело место в 85,4% на фоне аллергического диатеза.

У детей с аллергическим диатезом введение вакцин и изменение схемы введения в высоком проценте случаев приводит к значительному подъему в сыворотке крови содержания IgE (Гервазиева В.Б. и соавт., 1983). У них в два раза чаще возникают поствакцинальные осложнения (Борезина А.А., 1974; Брагинская В.П. и соавт., 1977; Хамидулина А.Х. и соавт., 1978; Философова Т.Г. и соавт., 1982; Гервазиева В.Б. и соавт., 1983).

Большинство отечественных и зарубежных авторов этиологию, патогенез, клинику и лечение аллергических заболеваний рассматривают с позиций классической аллергологии. А.Д.Адо (1978), В.И.Пичиный и соавт. (1984) указывают, что в механизмах развития аллергии в эксперименте и в клинике принимают участие несколько иммунологических механизмов.

В литературе представлены многочисленные доказательства функциональной недостаточности иммунной системы (слабый иммунный ответ) при аллергодерматозах (Соколова Т.С. и соавт., 1973; Студинкин А.А. и соавт., 1979; Шатилова Н.В. и соавт., 1980; Брелов В.П., 1982).

У больных с экземой и нейродермитом наблюдается снижение Т-лимфоцитов, в частности, дефицит Т-супрессоров (Телеутаева Г.А., 1983; Geha, 1979), ведущий к увеличению продукции IgE и повышению числа В-лимфоцитов. О нарушениях клеточного иммунитета свидетельствует дисбаланс количества и соотношения функций Т- и В-лимфоцитов (Торлянов И.А., 1980; Илинская Л.М. и соавт., 1983; Ring e.a., 1979; Silny e.a., 1983).

Выявлены различные типы дисиммуноглобулинемий: гиперпродукция реактинов (IgE), дефекты гуморального иммунитета по классам иммуноглобулинов А и М, недостаточность секреторного IgA (Градинаров А.М. и соавт., 1982; Щуцкий И.В. и соавт., 1982; Ало А.Д. и соавт., 1983; Гогешавили Н.В. и соавт., 1983; Нарцалис Е.М. и соавт., 1983; Ревякина В.А., 1983; Сивак В.П., 1983; Сиявская О.А. и соавт., 1983; Торопова Н.П. и соавт., 1983; Buckley, 1980; Beard e.a., 1981; Johnson e.a., 1982; Nattevig e.a., 1984). По данным А.М.Чернуха и Е.П.Бролова (1982) повышенное содержание IgE связано с повышением числа В-лимфоцитов, синтезирующих в основном неспецифические IgE, так как образование специфических индуцированных АТ у них значительно уменьшено. В соответствии с современными представлениями слабый иммунный ответ (иммунодепрессия) может быть обусловлен недостаточной антигенностью веществ, выступающих в роли раздражителей, антигенной мимикрией, наследственными факторами с поломками нейрогуморальных регуляторных механизмов, и, вероятнее всего, сочетанием всех или некоторых из этих факторов (Чернух А.М. и соавт., 1982). По мнению Н.В.Шатиловой и соавт. (1980) другим важным предрасполагающим моментом при заболевании аллергодерматозами является повышение чувствительности организма (кожи) к различным АТ.

Специфическая иммунологическая сенсibilизация может быть как первичной (атопия), т.е. обусловленной врожденными особенностями реактивности, так и вторичной, являющейся результатом слабого иммунного ответа, при котором вырабатываются, в основном, сенсibilизирующие АГ — реактины, в небольших титрах (Чернух А.М. и соавт., 1982).

Слабые АГ по своей природе не способны индуцировать нормальный иммунный ответ, поэтому не являются иммуногенами, а сенсibilизаторами (аллергенами). Сенсibilизированный и с ослабленной реактивностью организм легко подвергается патогенному действию различных АГ и не только слабо реагирует на АГ иммунологически, но особенно чувствителен к их действию (Чернух А.М. и соавт., 1982). Иммунодепрессия у больных экземой и нейродермитами развивается на фоне угнетения симпатической нервной системы. Вывод о вегетативном дисбалансе, вытекающий из клинических наблюдений, согласуется с положениями экспериментальной иммунологии (Синявская О.А., 1963; Корнева Е.А. и соавт., 1978; Бротов Е.П., 1982).

В работах последнего десятилетия нами подтверждено представление о роли циклических нуклеотидов как внутриклеточных медиаторов симпатической (ц АМФ) и парасимпатической (ц ГМФ) нервной системы и участия ионов Са в системе регуляции аллергических реакций (Гущин И.С., 1980; Виноградова Н.А. и соавт., 1983; Kaliner e.a., 1982; Cauwenberge, 1984).

Большинством исследователей установлено повышение уровня IgE в острой фазе патологического процесса при аллергических заболеваниях, что позволяет считать повышение IgE-антител основным признаком аллергических реакций (Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Гервазиева В.Е. и соавт., 1983; Соколова Т.С. и со-



авт., 1983; Кац П.Д. и соавт., 1985; Atherton, 1981; Ishisaka, 1982; Johansson e.a., 1982).

Другие авторы (Малаковский В.Е. и соавт., 1979; Маталитина О.А., 1978; Березная Н.М., 1981; Church e.a., 1978; Furukawa e.a., 1979) считают, что реакционный механизм при аллергопатологии не является единственным и составляет 80-85% у всей массы больных. Существуют противоречивые мнения о коррелятивной связи между выраженностью аллергического процесса и концентрацией IgE в сыворотке крови, уровнем обших IgE и специфических (Фролов Н.Е., 1982; Бабушкин Б.А. и соавт., 1985; Byrom e.a., 1979; Heiner, 1980; Kajosaari e.a., 1981).

Возможную роль субкласса IgG<sub>4</sub> - антител в развитии атопической экземы отмечают в реакциях немедленного типа авторы Atherton (1981), Metcalfe (1984). Высокие уровни обших классов антител IgG<sub>4</sub> и IgE обнаружены у детей с экземой (Shakib e.a., 1977).

В настоящее время представлены доказательства, что специфичный иммунный ответ при аллергодерматозах генетически детерминирован, регулируется генами иммунной реактивности, сцепленными с главным комплексом гистосовместимости (Turner e.a., 1977; Marsh e.a., 1980).

Замечена взаимосвязь между частотой аллергических заболеваний и группами крови: АВ (IV) < В (III) < А (II) < О (I) (Graciun e.a., 1977).

Согласно данным литературы, у детей с отягощенным по аллергии семейным анамнезом риск заболевания аллергическими заболеваниями возрастает (Вельтишев В.Е., 1984; Кац П.Д. и соавт., 1985; Kjellman e.a., 1979). У 19,2% детей формирование аллергического диатеза связано с семейно обусловленной гипер-

продукцией IgE (Синявская О.А. и соавт., 1983). Установлена роль патологии беременности в сенсибилизации плода как первичного звена в развитии аллергических изменений в организме (Михайлова З.М. и соавт., 1979; Елиневская Г.Ф., 1980; Левинская Е.Б., 1983).

В последние годы особенно подчеркивается роль иммунного статуса как фактора, предрасполагающего к развитию аллергии (Гваллинг Э.В., 1979; Бабушкин В.А. и соавт., 1985) и способствующего формированию очагов хронической инфекции, а значит и бактериальной сенсибилизации (Думатова Г.Г., 1975; Бородин В.П. и соавт., 1976; Каракулина Л.П. и соавт., 1980; Ермакова Р.К., 1982; Марьясин Е.Д. и соавт., 1983).

С современных позиций иммунологии аллергические реакции надо рассматривать на уровне всего организма, с учетом интегральной оценки иммунных и неиммунных механизмов (Адо А.Д., 1978, 1983; Вельтищев В.Е., 1984; Михайлова З.М., 1985). Неоднозначную роль в развитии иммунопатологического процесса при аллергии играют клеточные, гуморальные иммунные факторы и неспецифические факторы защиты. Это прежде всего иммунные комплексы, образование которых является этапом для элиминации чужеродных антигенов и вместе с тем может быть причиной развития иммунопатологического процесса при ряде аллергических заболеваний (Левина С.Г. и соавт., 1983; Петров В.И. и соавт., 1983; Тананко З.М. и соавт., 1983; Papanelli e.a., 1979; Theofilopoulos e.a., 1979; Stendardi e.a., 1980; Nakagawa e.a., 1984). Это и комплемент — основной эффекторный фактор многих иммунных реакций, активирующийся иммунными комплексами и непосредственно разрушающий чужеродные антигены, но способный при определенных условиях повреждать клетки, на поверхности кото-



рых протекает иммунная реакция (Огородова Т.С. и соавт., 1981; Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Ильин В.И. и соавт., 1984; Lachmann, 1975; Muller-Eberhard, 1978; Schorlemmer e.a., 1979; Glovsky e.a., 1980; Srivastava e.a., 1982; Osvath, 1983).

Изучение коррелятивных связей иммунных комплексов с системой комплемента и другими факторами иммунной защиты является перспективным в разработке методологических подходов к дифференциальной диагностике клинических вариантов и терапии ряда аллергических заболеваний.

#### 1.1. Биологические функции иммунных комплексов, свойства, физико-химическая характеристика

В настоящее время по мнению многих отечественных и зарубежных авторов образование ЦИК является составной частью нормального иммунного ответа, направленного на элиминацию из организма генетически чужеродных АГ, как экзогенных АГ, вдыхаемых или поступающих с пищей, так и эндогенных АГ, образующихся в результате изменения антигенной структуры собственных клеток, связанного с их старением, опухолевой мутацией или повреждением, например, воспалительным процессом (Гриневич Ю.А. и соавт., 1981; Куравлев В.В. и соавт., 1981; Молотилев Б.А. и соавт., 1983; Шилов Е.М. и соавт., 1983; Theofilopoulos e.a., 1979; Williams, 1981; Penner e.a., 1982; Sjöholm e.a., 1983).

Клиренс ЦИК системой мононуклеарных фагоцитов (РЭС) обеспечивает защиту организма от развития патологических процессов. Обнаружение ЦИК в небольших количествах у здоровых лиц (Бронштейн А.А., 1983), в частности, ЦИК, содержащие пищевые АГ (Paganelli e.a., 1979; Pudifin e.a., 1981), возможно, демонстрирует эту защитную функцию ЦИК.

Второй биологической ролью ЦИК является модуляция иммунного ответа, осуществляемая по механизму обратной связи через взаимодействие с иммунокомпетентными клетками; регуляция иммунного ответа через продукцию антииммуноглобулинов (ревматоидных факторов или антициклонических АГ) ведет к формированию ЦИК, которые содержат эти антииммуноглобулины и вытесняются как у здоровых, так и больных с аутоиммунными заболеваниями (Abdou e.a., 1979; Morgan e.a., 1979; Williams, 1981).

Биологические функции ЦИК определяются их биологическими свойствами — способностью активировать систему комплемента и взаимодействовать с поверхностными Fc- и C3-рецепторами различных клеток, зависящей от физико-химической характеристики ЦИК, определяющей их судьбу в циркуляции — клиренс РЭС или отложение в тканях (Бедорич В.Н., 1982; Spiegelberg, 1974; Genin e.a., 1982; Wahn e.a., 1984).

В настоящее время установлено, что свойства ЦИК определяются входящими в состав компонентами — АГ (размер, валентность, электрический заряд) и АТ (класс, подкласс, валентность, avidность связывания с АГ), молекулярным соотношением АГ/АТ, вторичным связыванием с ЦИК других молекул — компонентом комплемента (Сура В.В. и соавт., 1980; Стручков П.В. и соавт., 1983; Sedlacek, 1980). Изучение свойств ЦИК показало, что размер и растворимость — наиболее важные физико-химические свойства (Finbloom e.a., 1979; Mannik, 1980; Jones e.a., 1981). Размер является важным фактором, влияющим на скорость удаления ЦИК из кровотока (Стручков П.В. и соавт., 1983; Mannik, 1980). Крупные иммунные комплексы (с константой седиментации  $>11S$ ) удаляются быстро — более 90% и исчезают в течение 1 часа. Мелкие иммунные комплексы (с константой седиментации  $<11S$ ) удаляются медленно — менее 50% и исчезают в течение 24 часов.

ментации не более 118) длительно персистируют в циркуляции.

Повреждающим эффектом обладают растворимые иммунные комплексы, образованные в небольшом избытке АГ с константой седиментации несколько превышающей 19S, что соответствует молекулярной массе 900 000 – 1 000 000 дальтон (Ильинский В.И. и соавт., 1984).

Природа АГ и АТ, независимо от размера ЦИК (Finbloom e.a., 1979; Jones e.a., 1981), существенно влияет на их удаление.

АТ класса IgA, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub> плохо взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов (Spiegelberg, 1974), и ЦИК, содержащие эти антитела, долго персистируют в циркуляции (Mannik, 1980), хотя IgA-содержащие ЦИК могут удаляться гепатоцитами, имеющими рецепторы к секреторному компоненту IgA (Peppard e.a., 1981).

Значение вида антител определяется тем, что разные их классы и подклассы обладают различной способностью активизировать систему комплемента и фиксироваться через Fc- и C3-рецепторы на фагоцитирующих клетках. Активация комплемента происходит, если в комплексе входят IgG-антитела (IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>1</sub>) и IgM. Антитела IgG<sub>4</sub>, IgE комплемент не связывают (Spiegelberg, 1974; Dasha, 1982; Colomb e.a., 1983; Ratnoff e.a., 1983).

Эффекты активации системы комплемента включают: иммунное прилипание, связывание лейкоцитов с C3b, фиксированному на мембранах или к ЦИК в месте активации комплемента; хемотаксис лейкоцитов под влиянием C5a; дегрануляцию нейтрофилов как следствие иммунного прилипания к C3b в условиях, когда фагоцитоз по каким-либо причинам невозможен, выделение анафилатоксинов (C3a и C5a), вызывающих дегрануляцию базофилов; лизис клеточных мембран C5-C9 компонентами комплемента (Ко-

роль Л.А., 1977; Ченчинова Э.П., 1978; Капкин К.П. и соавт., 1981; Müller-Eberhard, 1978; Pepys, 1978; Chenoweth e.a., 1980; Mayer, 1981; Cook e.a., 1983; Nydegger e.a., 1983). В то же время активация комплемента способствует растворению ИК. Молекулы крупных нерастворимых ИК в результате включения в их состав С3 или фактора В пропердина диссоциируют на более мелкие растворимые фрагменты, которые легко вымываются из тканей или из клеточных мембран (Muller e.a., 1975; Czop e.a., 1976; Kijlstra e.a., 1980; Takahashi e.a., 1980; Schriffnerli e.a., 1982). Следовательно, приобретенный или первичный дефицит комплемента приведет к персистенции в тканях отложившихся ИК.

По мнению Mannik (1980), П.В.Перминова и соавт. (1984), нарушение функциональной активности РЭС в результате функциональной перегрузки (введения избытка ЦИК, бактерий, вирусов, агрегированных белков или фармакологических влияний) способствует длительной персистенции высоких концентраций ИК в крови, их повышенному отложению в тканях.

В настоящее время известны и изучаются пути взаимодействия ЦИК с различными типами циркулирующих клеток через Fc- и C3-рецепторы клеточных мембран (Cook e.a., 1983; Dereski e.a., 1985). Активация клеток миелоидного ряда (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов) ведет к их дегрануляции (Daha, 1982). Активация макрофагов ведет к фагоцитозу, прикрепившихся к их Fc-рецепторам ЦИК, и может сопровождаться выбросом протеолитических ферментов. Лизосомальные ферменты, освобождающиеся при фагоцитозе, являются преимущественно гидролазами: кислая фосфатаза, коллагеназа, эластаза, катепсин и др. Гистамин и серотонин в аллергических реакциях и

типа могут освобождаться из агрегированных тромбоцитов после фиксации на них ИК через C3a- и C5a-рецепторы. Гистамин может выделяться из базофилов и тучных клеток под влиянием анафилатоксина (Tschopp e.a., 1982; Wetsel e.a., 1982; Regal e.a., 1983; Mladonna e.a., 1985).

По мнению Sundsmo (1983) действие медиаторов III типа является не только в активации комплемента, действия лизосомальных ферментов, но и в активации калликреин-кининовой системы. При повреждающем воздействии ИК происходит активация фактора Хагемана и/или плазминовой системы с последующей активацией калликреин-кининовой системы с образованием кининов, активных нейровасоактивных полипептидов (Weissbarth e.a., 1979; Cooper e.a., 1980; Ghebrehiwet e.a., 1981).

Theofilopoulos (1979) указывает, что взаимодействие ЦИК с Fc-, C3-антигенными рецепторами лимфоцитов ведет к усилению или ослаблению гуморального и клеточного иммунного ответа в зависимости от состава и конфигурации ЦИК. ЦИК стимулируют или блокируют В-лимфоциты, подавляют активность антителопродуцирующих клеток, стимулируют продукцию супрессорных и хелперных факторов Т-лимфоцитов, усиливают или блокируют активность К-клеток, подавляют опосредованный Т-клетками цитотоксиз (Лесков В.П. и соавт., 1981; Кульберг А.Я., 1982; Пинегин Б.В. и соавт., 1982; Калинин А.Г. и соавт., 1983; Soderberg e.a., 1978; Revillard e.a., 1979; Hercend e.a., 1982).

Не исключено, что вмешательство ЦИК в регуляцию иммунного ответа, а также в цитотоксичные клеточные реакции представляет один из важнейших патогенетических эффектов ЦИК при иммунокомплексных заболеваниях (Шилов Е.М. и соавт., 1981). ЦИК приобретает патологическую направленность, играет роль в

развитии гломерулонефрита, откладываются в сосудах клубочкового аппарата почек (Williams, 1981; Sjöholm e.a., 1983).

В последние годы убедительно доказана возможность локального (in situ) образования ИК в клубочках (Шилов Е.М. и соавт., 1983).

Иммунокомплексный тип аллергической реакции является ведущим в развитии сывороточной болезни (Cormane e.a., 1983), лекарственной аллергии (Van Joost, 1974; Asghar e.a., 1979), аутоиммунных заболеваний: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулит, аутоиммунный тиреоидит (Романова Н.А. и соавт., 1983; Луковский М.А. и соавт., 1985; Hurd e.a., 1980; Penner e.a., 1982; Rosano e.a., 1984).

По мнению отечественных и зарубежных авторов изучение ИК в последние годы позволило с новых позиций рассмотреть патогенез целого ряда бактериальных инфекций, вирусных, паразитарных заболеваний (Молотилев Б.А. и соавт., 1983; Черныков Ю.В. и соавт., 1984; Santoro e.a., 1977; Solling e.a., 1978).

В литературе имеются данные о повышенном содержании ИК у детей с гломерулонефритом, пиелонефритом (Верескова С.А. и соавт., 1983; Настаушева Т.Л. и соавт., 1983; Чеботарева В.Д. e.a., 1985), у новорожденных с гнойной инфекцией (Виноградова Т.В. и соавт., 1983).

Существует мнение, что при злокачественных опухолях ИК осуществляют блокировку противоопухолевого иммунитета (Гриневич В.А. и соавт., 1981).

ИК обнаружены у больных с аллергическими заболеваниями: при бронхиальной астме (Петров В.М. и соавт., 1983; Cano e.a., 1977; Stendardi e.a., 1980; Nakagawa e.a., 1984), аллергическом рините, поллинозах, экземе (Brostoff e.a., 1979).



Исследование иммунологического (III) типа аллергических реакций при аллергических заболеваниях имеет теоретический и практический смысл для выяснения их значения в механизмах формирования аллергических заболеваний и проведения клинико-иммунологических сопоставлений между эффектом лечения и состоянием ЦИК.

## 1.2. Современные представления о биологической роли системы комплемента

Согласно современным представлениям, комплемент — это система сывороточных белков, совокупность 21 вида белковых веществ, ферментов, регуляторов и компонентов мембраностроительного комплекса (Иванов А.А., 1977; Король Л.А., 1977; Ченчикова Э.П., 1978; Кашкин К.П. и соавт., 1981; Kolb e.a., 1973; Füst, 1978/79; James, 1982). Эта система может поэтапно активироваться в результате взаимодействия некоторых инициальных компонентов с комплексами АГ-АТ или с другими молекулами. Развивающаяся при этом цепная реакция расщепления компонентов, входящих в эту систему, приводит к накоплению иммунологически активных субкомпонентов (или комплексов из субкомпонентов), обладающих цитолитическими свойствами или способными возмещать в реакции против микробов фагоциты и другие иммунокомпетентные клетки организма (Кашкин К.П. и соавт., 1984).

Показано огромное значение системы комплемента при иммунологически индуцированном воспалении (Goldman e.a., 1982) при ряде заболеваний с явлениями поражения собственных клеток организма (Adinolfi e.a., 1982; Luskin e.a., 1982).

Определено, что каскадный процесс активации системы комплемента происходит двумя путями: классическим (с участи-

ем комплексов антиген-антитело) и "альтернативным" или "пропердиновым" (с участием сывороточного белка пропердина) (Кашикин К.П. и соавт., 1981; Füst, 1978/79; Loos, 1982; Colomb e.a., 1983).

Активация комплемента классическим путем может происходить с участием не только иммунных комплексов, но и трипсино-подобных ферментов, дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), С-реактивного белка и стафилококкового белка А (Кашикин К.П. и соавт., 1983; Wetsel e.a., 1982). Участвующие в активации классическим способом белки комплемента можно условно разделить на несколько функциональных блоков или единиц: распознающий блок (C1), активирующий блок (C2, C3, C4) и блок, атакующий клеточные мембраны (C5, C6, C7, C8, C9). Распознающий блок (C1) состоит из трех субъединиц (C1q, C1r, C1s), каждая из которых может циркулировать в крови независимо друг от друга или в виде макромолекулярного комплекса, удерживаемого с помощью ионов кальция (Cooper, 1983; Cormane e.a., 1983; Ruddy, 1983).

Классический путь активации комплемента начинается с фиксации на комплексе антиген-антитело C1q субъединицы. Присоединение C1q происходит к Fc-фрагменту IgG или IgM в присутствии ионов кальция (Ченчикова Э.П., 1978; Ratnoff e.a., 1983; Ziccardi, 1984). Активация комплемента обычно не происходит, если комплекс антиген-антитело образован другими иммуноглобулинами (IgA, IgD и IgE). Фиксация C1q осуществляется на поверхности входящих в комплекс антиген-антитело молекул иммуноглобулинов IgG и IgM. Способность присоединять C1q у разных субклассов IgG человека убывает в последовательности  $IgG_3 > IgG_1 > IgG_2 > IgG_4$ . Антитела субкласса IgG<sub>4</sub>, хотя и обя-



зывают  $CI_q$ , но каскадную активацию комплемента не запускают (Lachmann, 1975; Muller-Eberhard, 1980).

Фиксировать комплемент могут только молекулы иммуноглобулинов, изменившие свою пространственную конфигурацию, что имеет место при их взаимодействии с антигеном или в результате искусственной агрегации молекул иммуноглобулинов. Происходящие в процессе связывания распознающего блока конформационные изменения молекулы  $CI_q$  вызывают изменения в строении  $CI_r$ . В результате этого  $CI_r$  активируется как протеаза и начинает расщеплять молекулу  $CI_s$  на два пептида с молекулярной массой (мол.м.) 59 000 и 30 000 дальтон. Меньший пептид обладает эстеразной активностью ( $CI$  - эстераза,  $CI_s$ ). Естественными субстратами для  $CI_s$  ( $CI_s$ ) являются сывороточные компоненты комплемента  $C4$  и  $C2$ . Под влиянием  $CI$ -эстеразы от белков  $C2$  и  $C4$  отщепляются малые фрагменты  $C2b$  и  $C4a$  (мол.м. соответственно 37 000 и 8 000 дальтон), а оставшиеся крупные пептиды  $C2a$  и  $C4b$  в присутствии ионов магния соединяются в виде комплекса  $C4bC2a$  ( $C4b2a$ ). Этот комплекс обладает протеолитической активностью и может фиксироваться отдельно от места локализации распознающего блока (Cormane e.a., 1983).

Активированный, обладающий протеолитической активностью комплекс  $C4b2a$  в качестве  $C3$ -конвертазы способен фиксировать  $C3$  и расщеплять его на фрагменты  $C3a$  (мол.м. 9000 дальтон) и  $C3b$ . В свою очередь,  $C3b$  легко ассоциируется с  $C4b2a$ , образуя тримолекулярный комплекс  $C4b2aC3b$  или  $C5$ -конвертазу (активирующий блок).  $C5$ -конвертаза ( $C4b2a$ ) может активировать и расщеплять множество молекул  $C5$ ; их фрагменты  $C5b$  затем фиксируются вблизи места фиксации распознающего блока или начинают циркулировать. Циркулирующие  $C5b$  последовательно расщепляют-

ся на неактивные фрагменты C3b и C3d (Lachman, 1975). Компонент C3 – важнейшее звено системы комплемента, участвующий в процессе активации комплемента как "классическим" (комплекс антиген-антитело), так и "пропердиновым" способом.

Трехмолекулярный комплекс C4b2a3b обладает пептидазной активностью и способен расщеплять C5 на фрагменты C5a и C5b. С образованием этих фрагментов начинается активация третьего – "атакующего блока" комплемента. Низкомолекулярный фрагмент C5a (молекулярная масса 10 000 – 15 000 дальтон) поступает в циркуляцию, а C5b (молекулярная масса 165 000 дальтон) может осесть на мембрану клеток в местах предшествующих компонентов комплемента и инициировать последовательное присоединение компонентов комплемента C6, C7, C8, C9. Образовавшийся комплекс C5-C9 стабилен, имеет молекулярную массу около 760 000 дальтон и может пребывать на мембранах клеток в цитолитически активной форме или в жидкой фазе в неактивном состоянии в комплексе с кислым  $\alpha$ -гликопротеином (Muller-Eberhard, 1978, 1980). Формирование цитолитически активного комплекса C5-C9 может быть индуцировано также при активации C5 трипсином или плазмином в присутствии C6 и других "поздних" компонентов комплемента (Lawley e.a., 1979; Mayer, 1981). Атакующий блок повреждает двуслойную липидную мембрану клеток-мишеней, вызывая их лизис. Для лизиса различных клеток необходима разная степень повреждения комплектом клеточных мембран.

Активация C1s, а затем последующих блоков системы комплемента может происходить в результате ферментативного расщепления компонентов комплемента трипсином или плазмином крови (Cooper e.a., 1980). Механизмы, которые регулируют активность классического пути, представлены в обзорах, опубликованных

вонник Lachmann (1975), Muller-Eberhard (1980). Эти механизмы можно представить следующим образом: 1) все компоненты находятся в крови в форме проинесивенинов и активируются только, когда это необходимо; 2) большинство фрагментов и комплексов, образующихся во время активации комплемента, являются короткоживущими; 3) имеется инактиватор C1 (инактиватор C1-эстеразы или C1 INH), который препятствует неограниченному действию активированного C1 на C4 и C2 в жидкой фазе. Недостаточность этого инактиватора вызывает заболевание, известное как врожденный ангионевротический отек; 4) имеется сывороточный инактиватор C3b, который ферментным путем действует на C3b, но не на нативный C3, превращая его в неактивные фрагменты C3c и C3a. Вследствие этого этот инактиватор регулирует концентрацию C3b, а следовательно, и активацию комплемента по альтернативному пути; 5) катализатор C3b ин-активатора ( $\beta$  IN) помогает инактиватору C3b осуществлять свое действие; 6) имеется обратная связь в инактивации синтеза C3 продуктами его распада. Этот механизм может ограничивать распространение продуктов активации C3 при хронических заболеваниях, связанных с активацией комплемента.

На рис. I.1 представлена схематическая иллюстрация пилу-ного цитолиза, осуществляемого по классическому пути системы комплемента (Cormane e.a., 1983).

Однако активация комплемента может происходить и без участия пилуновых комплексов, "распознающего" блока (C1q, C1r, C1s), компонентов комплемента C2 и C4 и  $\text{Ca}^{2+}$ . Для активации комплемента в этом случае необходим  $\text{Mg}^{2+}$  и сывороточный белок пропердин, поэтому второй способ активации называется "пропердиновым" или "альтернативным". Первым "распознающим

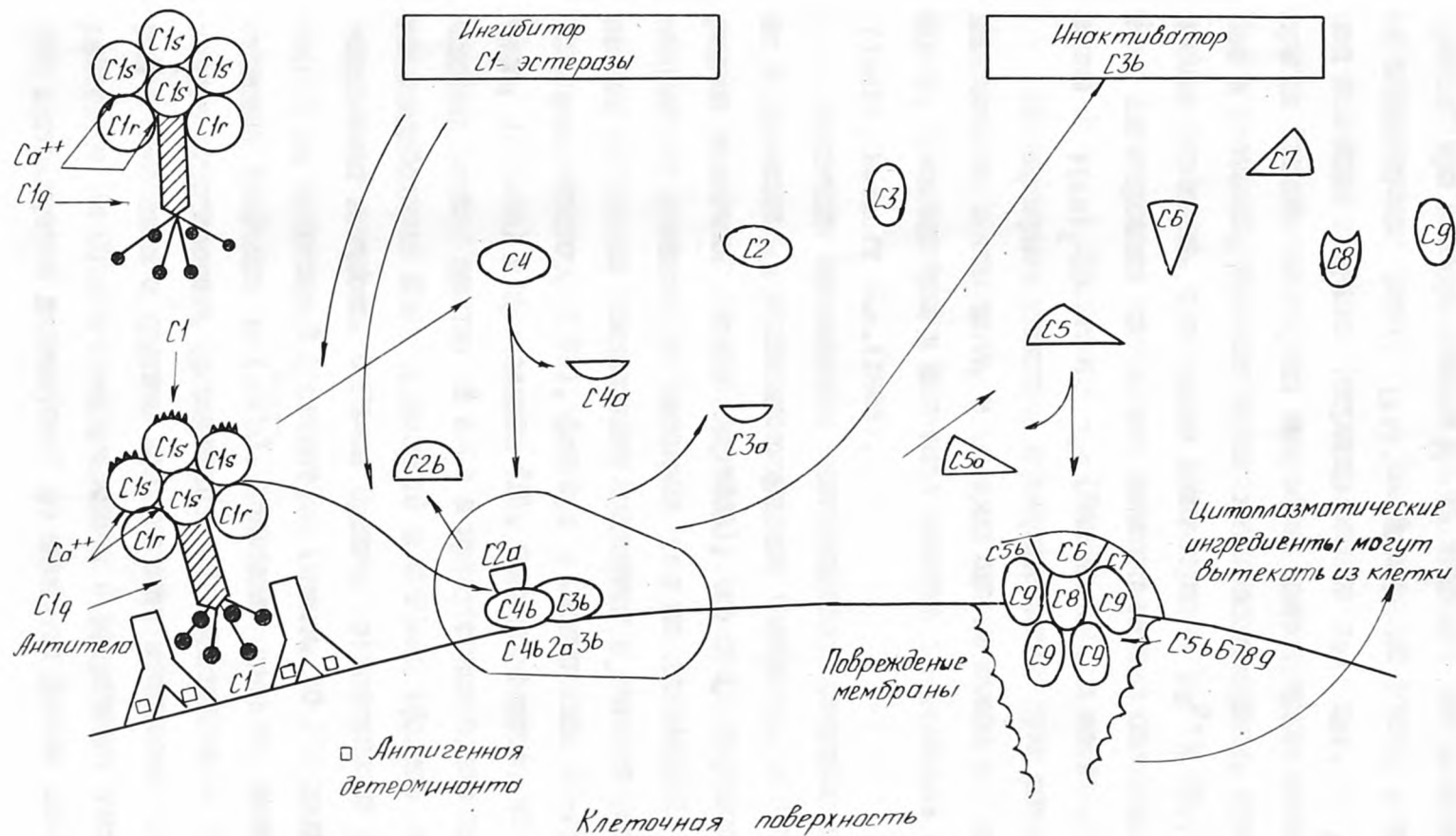


Рис.1.1. Схематическая иллюстрация иммунного цитолиза по классическому пути системы комплемента (Cormane e.a. 1983).

блоком" при альтернативном пути активации комплемента является иницирующий фактор (if). Иницирующий фактор активируется под влиянием иммунных (агрегированные IgA, IgE, IgG<sub>4</sub>) и неиммунных (липополисахариды микробов, полисахариды низших грибов и растений, токсины животного происхождения, трипсиноподобные ферменты, чрезмерная концентрация  $Mg^{2+}$  и др.) реагентов. Активировать комплемент альтернативным способом могут также и F(ab)<sub>2</sub>-фрагменты IgG (Каширин К.П. и соавт., 1984).

Молекулярная динамика альтернативного пути активации комплемента в том виде, в котором она известна в настоящее время, представлена в недавних обзорах Kazatchkine e.a. (1982), Ratnoff e.a. (1983).

Активации комплемента альтернативным способом начинается с фиксации if липополисахаридами (например, липополисахаридами клеточной стенки микробов), что сопровождается конформационными изменениями молекулы if и ее активацией. В дальнейшем активации комплемента участвуют факторы В (С3-проактиватор, С3РА), фактора D (конвертаза С3-проактиватора, С3РА-за) и пропердина (P). Предполагается, что на начальных этапах активации с С3 в присутствии ионов магния взаимодействует С3РА (фактор В) и С3РА-за (фактор D). В образующемся комплексе С3РА-за (фактор D) расщепляет С3РА (фактор В) на неактивный фрагмент В<sub>a</sub> (молекулярная масса 30 000 дальтон) и активный фрагмент В<sub>b</sub> (С3РА). Комплекс С3В<sub>b</sub> обладает способностью активировать (расщеплять) С3 с накоплением С3b, который в сочетании с другими компонентами комплекса (P, Bb, D) действует на С5 как С5-конвертаза. В результате этих процессов активируется действующий на мембране клеток атакующий блок комплемента (компоненты С5-С9), последовательность акти-

вазии и биологическая активность которого не отличается от таковых при активации комплемента классическим способом.

Пропердин, по-видимому, не участвует в начальных этапах альтернативной активации комплемента, но в качестве стабилизатора вовлекается в комплексы, состоящие из  $C3b$ , активированного фактора В ( $Bb$ ,  $C3PA$ ) и фактора D (Muller-Eberhard, 1978, 1980).

Другой белок —  $\beta$ III конкурирует с фактором В во время образования этих комплексов. Он диссоциирует  $Bb$  из комплекса и повышает чувствительность  $C3b$  к расщепляющему действию  $C3$ -ин-активатора. Если на клеточной поверхности содержится большое количество сиаловой кислоты, гепарина или специфического ингибиторного гликопротеина (Fearon, 1983), клетки, связавшиеся с  $C3b$ , обладают в сотни раз большим аффинитетом к  $\beta$ III, чем к фактору В. Вследствие этого клетки или какие-либо частицы не могут образовывать  $C3bBb$  на своей поверхности, а следовательно, не активируют систему комплемента. С другой стороны, если клетка лишена или имеет низкое содержание сиаловой кислоты, гепарина или специфического ингибиторного гликопротеина, то, связывая  $C3b$ , она обладает большим аффинитетом к фактору В, чем к  $\beta$ III. В результате на клеточной поверхности легко образуется комплекс  $C3bBb$  и клетка ведет себя как активатор альтернативного пути. Таким образом, под регуляторным контролем содержащих сиаловую кислоту гликопротеинов или гликолипидов, гепарина и указанного гликопротеина образуется  $C3bBP$ , который начинает сборку  $C5-9$  атакующего комплекса, как и в активации классического пути. На рис. I.2 представлена схематическая иллюстрация иммунного цитолиза, осуществляемого по альтернативному пути системы компле-



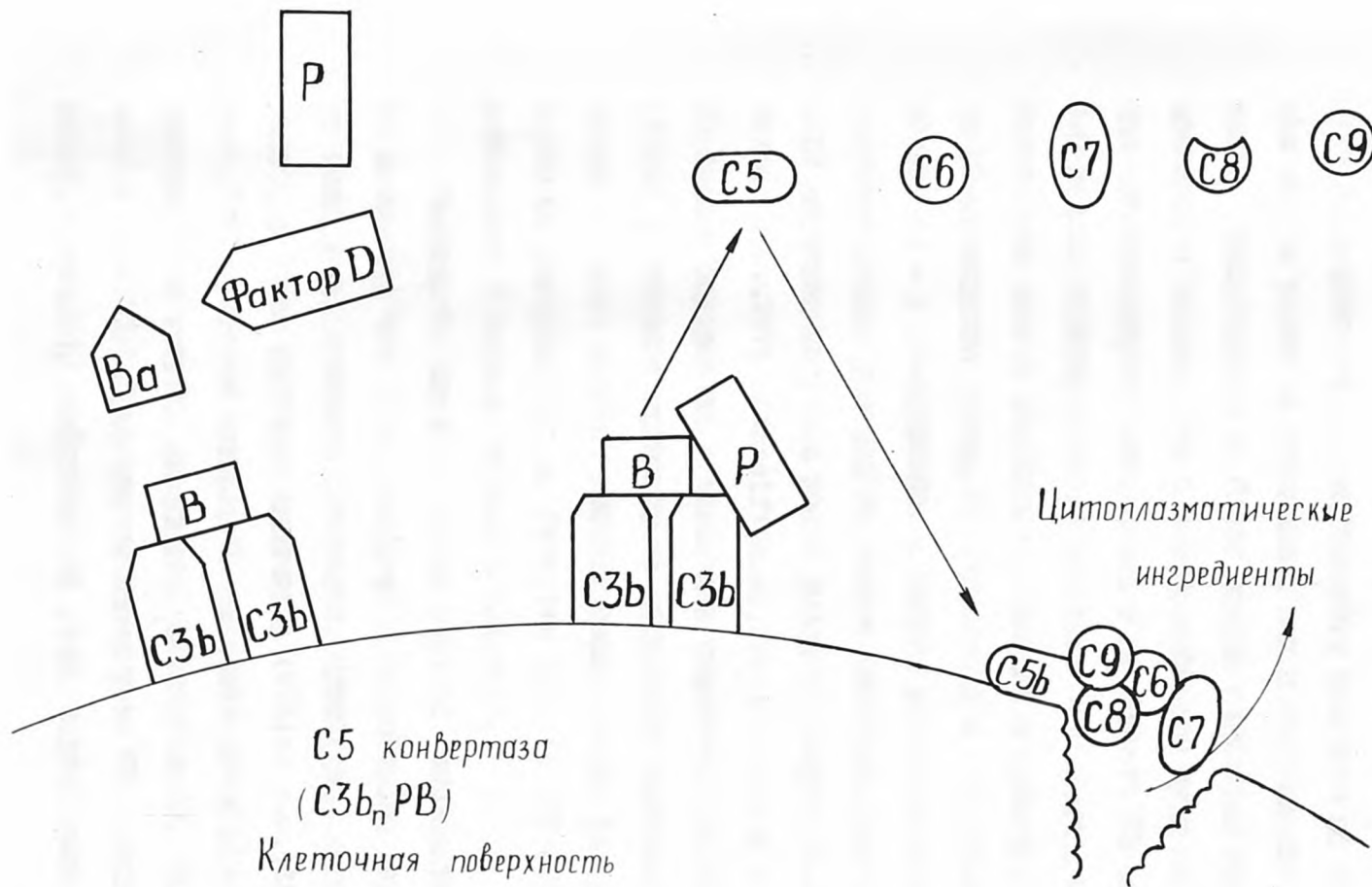


Рис.1.2. Схематическая иллюстрация альтернативного пути системы комплемента (Cormane e. a. , 1983), объяснения в тексте.

мента (Cormane e.a., 1983).

Белки системы комплемента составляют 5-10% от общего количества сывороточных белков и представлены II глобулинами (Colten e.a., 1979, 1981; McPhaden e.a., 1982).

Появление системы комплемента отмечено на таких же ранних этапах развития организма, как и становление иммунных реакций. Онтогенетически более ранним считается появление C3 компонента комплемента и альтернативного пути активации. Общая комплементарная активность и активность C3 обнаружены на 8-9 неделе внутриутробного развития (Adinolfi, 1982); в ходе онтогенеза синтез комплемента отмечен в культуре ткани печени 32-недельного плода, C1-ингибитора - у 11-17-недельного плода, C4 - у 14-недельного; полная гемолитическая активность, соответствующая уровням взрослого человека, достигается в 6-12 месячном возрасте после рождения (Король С.А., 1977; Norman e.a., 1975; Adinolfi e.a., 1982; Johnson e.a., 1983).

Определяя содержание в различных жидкостях организма, Colten (1979) расположил жидкости по содержанию комплемента в следующем порядке: плазма, костный мозг, лимфа, экссудат, трансудат секреторных желез. Nakajima e.a. (1977) обнаружили комплемент в женском молоке и молозиве.

Результаты изучения места синтеза компонентов комплемента показали, что C1 синтезируется макрофагами перитонеального экссудата, клетками селезенки, аденоидов, лимфатических узлов, а также клетками кишечника (Müller e.a., 1978; Colten e.a., 1981). Местом синтеза C2 являются щитовидная железа, перитонеальные клетки, лимфоциты, костный мозг, моноциты (Hartung e.a., 1983). Локализация биосинтеза C3 - миндалины, аденоиды, моноциты, лимфатические узлы, паренхиматозные клетки



печени, эпителиальные клетки кишечника, кожи, слизистой. C4 синтезируется в костном мозгу, макрофагах, селезенке, клетках кишечника (Hartung e.a., 1983). C5 синтезируется костным мозгом, селезенкой. C6-C9 — паренхиматозными клетками печени (Fey e.a., 1981; McPhaden e.a., 1982).

В настоящее время появилось много новых данных по иммуно-химической характеристике компонентов комплемента, по кинетике, молекулярным механизмам иммунного цитолиза, участие в регуляции иммунного ответа, в воспалительных процессах, свертывании крови (Капшин К.П. и соавт., 1984; Polley e.a., 1980; Sundsmo e.a., 1981; Goldman e.a., 1982; Ochs e.a., 1983). Продукты расщепления, активации системы комплемента вызывают различные явления — изменяют проницаемость сосудов, привлекают в очаг воспаления лейкоциты и усиливают их способность захватывать сенсibilизированные частицы, способствуют диссипации цитолитических комплексов на поверхности клетки (Muller-Eberhard, 1978; Chenoweth e.a., 1980). Продукты расщепления комплемента связываются специфическими рецепторами эритроцитов, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов, что по мнению авторов приводит к усилению межклеточных взаимодействий, необходимых для обработки чужеродных антигенов, индукции иммунного ответа и поддержания его активности (Waksman, 1978; Cook e.a., 1983; Nydegger e.a., 1983).

О том, что белки системы комплемента, расположенные на мембране клеток, могут участвовать в процессах межклеточной кооперации, свидетельствует тот факт, что структурные гены, контролирующие продукцию некоторых компонентов комплемента, локализованы в главном комплексе гистосовместимости или рядом с ним (Colten, 1981). В системе комплемента существует 18

разных белков, гены которых сцеплены с участком HLA или принадлежат ему. В настоящее время обнаружено сцепление с C2, C4, C8, а у генов C1, C3, C6 сцепление не выявлено (Füst, 1978/79). У многих компонентов комплемента обнаружен генетический полиморфизм C3, C6, фактора В (McLean e.a., 1984).

Активированные компоненты комплемента и их продукты выступают как гуморальные регуляторы и кооператоры специфических и неспецифических иммунных реакций. Работы зарубежных авторов подтверждают, что подобное влияние оказалось возможным в связи с наличием у различных клеток хозяина рецепторов (поверхностных структур), реагирующих с активированными компонентами комплемента или их продуктами (Miller e.a., 1974; Перуэ, 1978).

Литературные данные свидетельствуют о важной роли системы комплемента в ряде биологически важных функций, одна из которых состоит в выделении медиаторов воспаления C3b, C3a, C5a (Müller-Eberhard, 1975; Chenoweth e.a., 1980; Wetsel e.a., 1982; Mladonna e.a., 1985). Под действием этих медиаторов развиваются основные симптомы воспаления в виде застоя крови, повышения сосудистой проницаемости, выделения гистамина.

В последнее время предполагают, что фрагменты комплемента могут повышать проницаемость сосудов без участия гистамина (Regal e.a., 1983). В связи с этим считается, что факторы C3a и C5a представляют не что иное как анафилатоксины (Mladonna e.a., 1985).

Фрагменты C3a и C5a способны вызвать дегрануляцию тучных клеток, лейкоцитов, тромбоцитов с высвобождением в процессе дегрануляции из базофилов гистамина и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ), который, в свою очередь, вызывает

выделение гистамина из тромбоцитов (Warren, 1976). C3a и C5a участвуют в процессах активации тромбоцитов, в процессах свертывания крови (Muhlfelder e.a., 1979; Wetsel e.a., 1982). В работах отечественных и зарубежных авторов представлены убедительные доказательства, свидетельствующие о физиологически важных связях между системой комплемента, свертывающей, фибринолитической, калликреинкининовой системами (Иванов А.А., 1977; Пыцкий В.И. и соавт., 1984; Taylor e.a., 1970; Fiedel e.a., 1980; Polley e.a., 1980).

Важной функцией системы комплемента является его участие в защитном противомикробном иммунитете, обеспечивая такие реакции как нейтрализация, иммуноадгезия, опсонизация, цитоллиз (Кашина К.П. и соавт., 1981, 1984).

Важное значение в противомикробной защите организма имеет C3 и продукты его активации. Разными авторами продемонстрирована связь клеток крови и ряда органов человека, имеющих рецепторы к фрагменту комплемента C3a (Dierich e.a., 1982; Cook e.a., 1983). Наличие C3a-рецепторов на эритроцитах облегчает фагоцитоз прикрепившихся к ним вирусов и микробов (Nydegger e.a., 1983).

Е.Г.Кирдей, В.И.Нечус (1984) сообщают о первичной элиминации иммунных комплексов, фиксированных на рецепторах эритроцитов к Fc-фрагменту и C3 компоненту комплемента. Механизм усиления деструкции эритроцитов на начальном этапе иммунного реагирования представляет собой неспецифическую реакцию в системе комплемента.

Дендритные клетки лимфатических узлов также имеют C3a рецепторы и с их помощью осуществляют иммунное связывание и захват из крови АГ-АГ - комплемент. Удержание антигенов

дендритными клетками и их представление лимфоцитам имеет значение для формирования в лимфатических узлах центров размножения и продукции антител и накопления в организме В-клеток — носителей "иммунологической памяти" (Капкин К.П. и соавт., 1984).

СЗ и продукты его активации участвуют в процессах образования антител. В опытах на животных установлено, что снижение уровня СЗ в крови перед иммунизацией подавляло продукцию IgG, IgA, IgE против тимус-зависимых антигенов, но не влияло на выработку IgM антител против тимус-независимых антигенов (Перус, 1974; Ochs e.a., 1983; Fleisher e.a., 1984).

Об участии системы комплемента в регуляции иммунного ответа свидетельствуют данные Перус (1974). По мнению автора дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела, сопровождается потерей СЗв рецепторов. Автор считает, что раздражение СЗв рецепторов В-лимфоцитов является неспецифическим сигналом для дифференцировки стимулированных антигеном В-лимфоцитов в плазматические клетки. В результате раздражения СЗв рецепторов лимфоциты выделяют хемотоксический фактор, активный в отношении мононуклеарных фагоцитов. По-видимому, это приводит к накоплению мононуклеарных клеток в зонах взаимодействия лимфоцитов с антигеном.

McConnel, Lachmann (1977) установили, что В-лимфоциты несут на своей мембране компонент СЗРА (фактор В) и в присутствии СЗРА-зы и СЗв могут активировать комплемент альтернативным путем без участия антител. Активация комплемента может осуществляться и Т-лимфоцитами; Thy-1 антигены мембран способны выступать в качестве "инициирующего фактора". По мнению Waksman (1978) Т-лимфоциты и белки альтернативного

пути активации комплемента образуют систему примитивного "надзора" за строением гликопротеидов мембран собственных клеток козырина ("надзор за неизменностью своего"). Изменение строения мембраны гликопротеидов приводит к альтернативной активации комплемента, разрушению собственных клеток и развитию вторичного воспаления.

Тромбоциты человека не имеют C3b рецепторов, но имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина, поэтому иммунное прилипание тромбоцитов человека осуществляется с участием иммуноглобулинов и C1 компонента (Fiedel e.a., 1980).

Работы многих зарубежных авторов посвящены изучению наследственной недостаточности системы комплемента (Charlesworth e.a., 1982; Lachman, 1984). Описаны случаи дефицита C1q, C1r, C1s, C4, C2, при которых были диагностированы системная красная волчанка, болезнь Шенлейн-Геноха, гломерулонефрит, гемолитическая анемия. Имеются сообщения о случаях наследственной недостаточности C5, C6, C7, C8, сопровождавшихся у больных повышенной чувствительностью к *Neisseria* (Lachmann e.a., 1978; Tedesco e.a., 1980; Leyva-Cobian e.a., 1981).

При дефиците C3 отмечается чрезвычайно высокая чувствительность больных к различным возбудителям инфекций. Они страдают от почечных инфекций, септицемией, инфекционными поражениями суставов и мозговых оболочек, нередко у них развиваются пневмонии (Sampson e.a., 1982; Hannema e.a., 1984). Генетически детерминированная недостаточность C1-ингибитора ведет к развитию наследственного ангионевротического отека (Chebrehiwet e.a., 1984).

В последние пять лет получены данные о роли комплемента в солубилизации (растворении) ИК и регуляции таким путем им-

мунного ответа (Takahashi e.a., 1980; Daha, 1982; Schriberli e.a., 1982). Солубилизация значительно выражена при физиологических концентрациях комплемента и зависит от количества, состава ИК, свойств АГ и АТ и их комплементарности (Kijlstra e.a., 1980). Исследования, проведенные в этой области Takahashi (1980), свидетельствуют о том, что главная роль в процессе солубилизации отводится альтернативному пути активации комплемента, классический путь усиливает этот процесс. ИК, солубилизованные комплементом, отличаются от исходных, обязательным их компонентом является фрагмент С3в и фактор В пропердина (Czop e.a., 1976). Этот процесс сопровождается расщеплением ИК на более мелкие комплексы АГ-АТ-С3в с высвобождением части молекул антигенов (Miller e.a., 1975) и формированием ИК, утративших способность фиксироваться на клеточной поверхности (Pepys, 1978).

Солубилизованные ИК рассматриваются некоторыми авторами (Takahashi, 1980) как "тушковые", утратившие биологическую активность. По-видимому, система комплемента предотвращает образование больших комплексов. Некоторые авторы считают, что процесс солубилизации ИК можно рассматривать как комплементзависимый механизм иммунного воспаления (Kijlstra e.a., 1980).

Исследования последних лет установили, что система комплемента вовлекается в патогенез ряда иммунологических расстройств. К ним относятся различные формы врожденной недостаточности компонентов комплемента, аутоиммунные заболевания, болезни иммунных комплексов (Adinolfi e.a., 1982; Luskin e.a., 1982). Данные литературы относительно активности системы комплемента при системной красной волчанке указывают на ги-



покомплементами по факторам C3, C4, C2 (Gigli, 1981; Boatrup e.a., 1984). Гипокомплементами сопровождается иммуноопосредованный ревматоидный артрит, нефрит, хронический активный гепатит (Adinolfi e.a., 1982; Minta e.a., 1982; Munoz e.a., 1982).

По мнению Э.П. Ченчиковой (1985), в случае стойкой гипокомплементами у детей с гломерулонефритом, не исключается возможность первичной комплементарной недостаточности.

О вовлечении системы комплемента в патогенез ряда кожных заболеваний свидетельствуют данные об активации системы комплемента при первичном кожном амилоидозе, герпесе, псориазе, липодистрофии, диффузном исантозматозе (Gigli, 1981; Linder, 1982; Cormane e.a., 1983).

Обнаружение депозитов комплемента в клетках кожи объясняет роль этой системы при различных кожных заболеваниях (Cormane e.a., 1983).

Анализ проведенных литературных данных свидетельствует о важной роли системы комплемента в физиологических процессах, участвующих в защите организма, в деструкции тканей при иммунокомплексных заболеваниях и в целом ряде эффекторных функций.

Но еще многие стороны этой проблемы остаются неразрешенными. Прежде всего это касается химической структуры компонентов комплемента, молекулярных превращений, изменяющихся при каскаде активации системы комплемента, реакций, которые регулируют эту активацию. Практически остается неисследованной иммунорегуляторная роль компонентов комплемента в индукции иммунологического ответа. Большой интерес представляет изучение роли системы комплемента и его компонентов в аллергических реакциях и сопряженность активации комплемента с некоторыми каскадными ферментативными реакциями.

### 1.3. Значение циркулирующих иммунных комплексов, системы комплемента при аллергических заболеваниях

По мнению многих авторов (Синявская О.А., 1968; Малаховский В.Е. с соавт., 1979; Кузнецов Н.Н., 1982) иммунокомплексные заболевания нередко имеют истоки в раннем детском возрасте в виде распространенного патофизиологического состояния как аллергический диатез, который в дальнейшем трансформируется в тяжелые кожные формы — экзему, нейродермит.

Раскрытие важной роли иммунологического механизма в патогенезе аллергодерматозов не решило окончательно проблему их патогенеза в целом и лечения.

В доступной литературе мы обнаружили немногочисленные данные о роли циркулирующих иммунных комплексов, их содержании в сыворотке крови детей с аллергическим диатезом и другими аллергическими заболеваниями (Севастьян А.В. и соавт., 1980; Кузнецова А.В., 1983; Матальгина О.А. и соавт., 1983; Delire e.a., 1978; Ferguson e.a., 1984). Многие данные имеют противоречивый характер.

В работах отечественных и зарубежных авторов есть указания на иммунокомплексный вариант механизма развития аллергических реакций при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях (Полян А.И. и соавт., 1981; Беклемишев Н.Д., 1982; Левина С.Г. и соавт., 1983; Cano e.a., 1977; Stendardi e.a., 1980; Hufner e.a., 1981; Nakagawa e.a., 1984). Факт наличия ИК в циркуляции у больных с аллергическими заболеваниями интересен, так как в ряде случаев ИК обладают способностью повреждать базальные мембраны сосудов; этот процесс самостерилизуемый, носит временный характер и преобладание образования антител

прекращает этот процесс (Osvath, 1983).

При непрерывном или повторном поступлении АГ (вполне возможно — одного, и разных), при условии генетически несбалансированного иммунного ответа (например, чрезмерного синтеза IgE), недостаточности солюбилизирующего действия комплемента, недостаточной активности РЭС, процесс образования ИК постоянно поддерживается и это ведет к прогрессирующему повреждающему действию (Шилов Е.М. и соавт., 1983; Theofilopoulos, 1979).

Исследования системы гемостаза (функции тромбоцитов) при аллергическом диатезе у детей позволило расширить представление о его патогенезе (Кузнецов Н.Н. и соавт., 1982). По мнению Weissbarth e.a. (1979) агрегация тромбоцитов может быть вызвана ИК различной композиции и продукты, освободившиеся в результате этого процесса (гистамин, серотонин), играют роль в патогенезе васкулопатий при многих иммунокомплексных заболеваниях.

Активация системы комплемента иммунными комплексами приводит к образованию C3a и C5a, способных к выделению этих медиаторов с дальнейшим повреждением сосудистой стенки и возможной депозицией ИК в тканях (Cochrane, 1971; Benveniste e.a., 1972). Secher e.a. (1978) обнаружили иммунные депозиты в коже больных с атопическим дерматитом. Langerhans в 1868 году описал в эпидермисе своеобразные клетки, которые названы его именем. При экземе у детей роль этих клеток еще не доказана, но не подлежит сомнению, что их поражение может быть вызвано ИК и что через свои дендриты эти клетки оказывают действие на тучные клетки (Osvath, 1983).

Многие исследователи отмечают особую склонность у детей

с наследственной предрасположенностью к аллергии, с наличием аллергического диатеза, к развитию аллергических реакций на лекарственные препараты (Соломенко Н.Н. и соавт., 1978; Лаврицева Н.А. и соавт., 1981; Астафьева Н.Г., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983; Buckley e.a., 1980). Иммунологические реакции на лекарства могут быть различных типов: немедленного типа (IgE-опосредованные), иммунокомплексные (III типа) и замедленного типа (IV типа). В комбинации аллергических реакций, участвующих в формировании лекарственной аллергии, ответственны в основном IgG и IgM типы антител.

В работах отечественных и зарубежных авторов описаны лекарственные реакции иммунокомплексного типа, вызванные лекарственными препаратами: пенициллинового ряда, стрептомицином, сульфаниламидами, инсулином, витамином B<sub>12</sub> и B<sub>1</sub>, анальгином (Замотаев И.П. и соавт., 1980; Соколова Т.С. и соавт., 1983; Joost, 1974; Asghar e.a., 1979; Christofer, 1980).

Исследования по содержанию ЦИК при аллергическом диатезе представлены в единичных работах (Севашевич А.В. и соавт., 1980; Ferguson e.a., 1984) и, как правило, выполнены на небольших группах детей без учета клинических форм и возрастных особенностей. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию качественного анализа преципитата (ЦИК) и определения IgE в ЦИК, кооперативных связей иммуноглобулинов, их классов, входящих в состав иммунных комплексов при аллергическом диатезе.

В отечественной и зарубежной литературе имеются ссылки на повышение уровней IgE и IgG не только в сыворотке крови, но и в ЦИК при аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, аллергическом рините, полинозах) (Левина С.Г. и соавт.,

1983; Brostoff e.a., 1979, 1981; Djurup e.a., 1984; Nakagawa e.a., 1984). IgE не активирует классический путь комплемента, но есть данные об активации альтернативного пути (Ishizaka e.a., 1972).

В последние годы появились работы в основном экспериментального характера, подтверждающие участие системы комплемента в механизмах формирования аллергических реакций. Результаты исследований немногочисленны и противоречивы (Костюченко Г.И. и соавт., 1980; Райzman С.М., 1980; Полушкин Б.В. и соавт., 1983). Работы зарубежных авторов (Berrens e.a., 1976; Glovsky e.a., 1980) подтверждают участие комплемента в аллергических реакциях у атопических больных. Berrens (1976) указывает на потребление комплемента атопическими аллергенами. Существенным дополнением к пониманию роли комплемента, его отдельных компонентов при аллергических заболеваниях являются исследования, посвященные изучению функциональной активности компонентов C3, C4 у взрослых и детей с бронхиальной астмой (Литовченко Л.М., 1982; Левина С.Г. и соавт., 1983; Kay e.a., 1974; Hefner e.a., 1981; Srivastava e.a., 1982).

Исследования в клинике по изучению отдельных компонентов комплемента у детей с экземой и нейродермитом как у нас в стране, так и за рубежом носят эпизодический характер (Зверькова Ф.А. и соавт., 1980; Рудакова О.С. и соавт., 1981; Weemaes e.a., 1977; Church e.a., 1978; Beard e.a., 1981). Данные исследований часто противоречивы и немногочисленны.

В литературе представлены данные по сопоставлению клинических наблюдений с экспериментальными исследованиями по изучению показателей активности макрофагов, фагоцитоза и изменению активности гуморальных стимуляторов фагоцитоза — компле-

мента при аллергическом воспалении (Венглинская Е.А., 1984).

Изучение неспецифических факторов защиты и иммунологической реактивности (фагоцитоз, лизоцим, комплемента) при нейродермите и экземе у детей выявило их угнетение (Корнишова В.Г., 1981). Поэтому в комплексной терапии особое место занимают неспецифические стимуляторы. В качестве стимулятора неспецифических факторов защиты и иммунологической реактивности может быть использован бактериальный полисахаридный комплекс, полученный из *b. Prodigiosani*. Его применение основано на способности повышать количество лейкоцитов, стимулировать функцию макрофагов, их захватывающую и переваривающую способность, образование иммуноглобулинов, повышение содержания щелочной фосфатазы в лейкоцитах, содержание лизоцима в сыворотке крови, активировать синтез интерферона (Векслер И.Г., 1980; Растунова Г.А. и соавт., 1983; Лазарева Д.Н. и соавт., 1985).

Продигиозан, как препарат, влияющий на иммунологическую реактивность организма, нашел применение при различных формах пневмонии у детей и взрослых (Мальцев В.И., 1980; Тургунбаева О.Т. и соавт., 1981). Продигиозан позитивно влияет на клиническое течение аллергических заболеваний (Даниелян Э.Е., 1970; Усов И.Н. и соавт., 1984). Авторы отмечают адьювантный эффект продигиозана, способность модулировать иммунный ответ, стимулировать РЭС, влиять на макрофаги, Т- и В-лимфоциты, систему комплемента.

Работы экспериментального характера, проводимые Л.В.Козловым (1983), содержали сведения о том, что при активации альтернативного пути системы комплемента продигиозаном происходит связывание фактора С3 в виде его фрагмента С3в и может быть причиной иммунной стимуляции организма. Данный эф-



фонт иммуностимуляции клеточными стенками бактерий (*b. Prodigiosi*) представляет особый интерес в связи с использованием его в условиях комплексной терапии при аллергических заболеваниях, в частности, при аллергическом диатезе.

Таким образом, учитывая, что система комплемента участвует в солибилизации и элиминации ЦИК, большой теоретический и практический интерес представляет изучение коррелятивной связи между ЦИК и функциональной активностью системы комплемента и его ключевых компонентов C1, C2, C3, C4, C5 при аллергических заболеваниях. Между тем, в отечественной и зарубежной литературе не нашли должного отражения вопросы взаимоотношения ЦИК и системы комплемента при аллергическом диатезе у детей. В то время как изучение коррелятивных связей, роли ЦИК и системы комплемента могут расширить наши представления о сложных механизмах патогенеза аллергического диатеза, направлениях их компенсации и эффективной терапии.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РАБОТЕ

Всем наблюдаемым нами детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование: 1) анализ анамнестических данных; 2) осмотр ребенка педиатром и дерматологом с привлечением по показаниям узких специалистов (отоларинголога, отоматолога, гинеколога); 3) гемограмма, общий анализ мочи, копрограмма; 4) протеинограмма, патофизиологическая гепатограмма; 5) иммуноглобулины А, М, G сыворотки крови; 6) тест дегрануляции базофилов с лекарственными препаратами (прямой тест ПЕЛЛИ), реакция торможения миграции лейкоцитов с лекарственными препаратами; 7) у части наблюдаемых детей проводились исследования по определению уровня общего IgE в сыворотке крови с использованием метода ПРИСТ; 8) по показаниям проводились дополнительные исследования: коагулограмма, ПБТ-тест определения фагоцитарной активности нейтрофилов, посев кала на условнопатогенную и бифидумфлору, анализ кала на содержание гельминтов и простейших.

При подборе контрольной группы здоровых детей осуществлялся углубленный осмотр, проводилось изучение общего анализа крови, оценивалось содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови. Исключались дети с отягощенным аллергоанамнезом и аллергически измененной реактивностью, с острыми и хроническими заболеваниями.

В диссертации использована рабочая группировка клинических проявлений аллергического диатеза, разработанная кафедрой детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского государственного медицинского института, руководимой

профессором О.А.Синицкой (табл.2.1).

Таблица 2.1

Рабочая схема клинических проявлений аллергического диатеза у детей

Клинические формы		Фаза процесса
Преимущественно кожные	Сочетанные	
Аллергический конституциональный дерматит	Дермобронхитальный синдром	Латентная
Истинная детская экзема	Дермоинтестинальный синдром	Ремиссия
- ограниченная		
- диссеминированная	Дермомукозный синдром	Рецидив
Себорейная экзема		
Смешанные формы экземы		
Нейродермит у детей грудного возраста		
Нейродермит у детей старшего возраста		
- ограниченный		
- диссеминированный (диффузный)		
Строфулус		

В настоящее время существует ряд методов обнаружения ЦИК. Их можно разделить на две основные группы: антигеноспецифические методы и антиген-неспецифические. Определение ЦИК по антигену далеко не всегда возможно, так как последний часто неизвестен. В связи с этим чаще используются методы, основанные на свойствах находящегося в составе иммуноглобулина или комплемента. Эти методы, базируясь на физических свойствах или биологической активности иммунных комплексов, не-

специфически выявляют ЦИК и агрегированные иммуноглобулины. Чувствительность методов зависит от природы и концентрации каждого из компонентов комплекса и поэтому может значительно различаться.

В своей работе мы использовали метод преципитации 3% и 4% полиэтиленгликолем (ПЭГ - 6000 м), относящийся к антиген-неспецифическим методам обнаружения растворимых ИК, который основан на физических свойствах комплексов (Diegon e.a., 1977).

Метод определения ЦИК состоял из нескольких этапов.

Перед началом проведения способа готовили 0,1М боратный буфер, pH - 8,4; 6%, 3%, 3% и 4% растворы ПЭГ с молекулярной массой 6000 на боратном буфере с добавлением ЭДТА - Na - 0,015 М.

Забор крови осуществлялся из периферической вены до приема пищи утром в центрифужную пробирку 1,5-2 мл без консерванта. В течение двух часов кровь инкубировали в термостате (+37°). В сыворотке осаждали липиды гептан-бутаноловой смесью с последующим центрифугированием в режиме возрастающих ускорений 300-400 g - 3 мин., 700-800 g - 3 мин. и 1300-1500 g - 3 мин.

В пробирки вносили по 0,15 мл исследуемой сыворотки (3 параллельных пробы на каждую сыворотку). В каждую вносили по 1,35 мл раствора боратного буфера и 1,5 мл 6% раствора ПЭГ для получения конечной концентрации 3% раствора ПЭГ. Аналогичные действия проводили с исследуемой сывороткой и 8% ПЭГ (3 параллельных пробы). Пробирки с реакционной смесью инкубировали при  $t + 4^{\circ}$  в течение 18 часов. Затем центрифугировали в режиме 5000 g - 20 мин. Для удаления остатков непреципитированных компонентов сыворотки и нестойких белков дважды

промывали 3 мл 3% и 4% раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  преципитат соответствующий проб в режиме центрифугирования  $5000\text{ g} - 20\text{ мин.}$ , удаляя налосадочную жидкость, слив ее осторожно и осушив стенки пробирок фильтровальной бумагой после каждого центрифугирования. Осадок заливали 3 мл 0,1М раствора  $\text{NaOH}$  и в течение 20-30 мин. перемешивали до полного растворения осадка. Относительную плотность растворов измеряли на спектрофотометре (СФ-26) при длине волны 280 нм. В качестве контроля служила оптическая плотность 0,1М раствора  $\text{NaOH}$ .

По калибровочной кривой определяли количество белка в млочном растворе осадка, которое служит мерой количества растворимых иммунных комплексов в сыворотке. Данные выражали в миллиграммах на 1 мл по результатам титрования человеческого лиофилизированного альбумина, с помощью которого стандартизировали показатели реакции. На рис.2.1 представлена калибровочная кривая для определения концентрации ЦИК. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и составе ЦИК определяли методом радиальной иммунодиффузии с помощью моноспецифических сывороток отечественного производства.

Определение иммуноглобулина Е в ЦИК осуществлялось с помощью ферментного метода, разработанного нами с учетом рекомендаций, изложенных в работе Guesdon e.a.(1976). Определение  $\text{IgE}$  в ЦИК состояло из нескольких этапов. Готовили 2% агар "Диффо". Затем добавляли к нему равное количество моноспецифической, разведенной в два раза сыворотки против иммуноглобулина Е производства Ставропольского НИИ вакцины и сывороток, с добавлением 1% бычьего альбумина в буферный натрий-фосфатный раствор (рН 7,4). В качестве консерванта использовали мертиолат (1:2500), рабочий раствор 0,01% ( $\text{NaN}_3$ ).

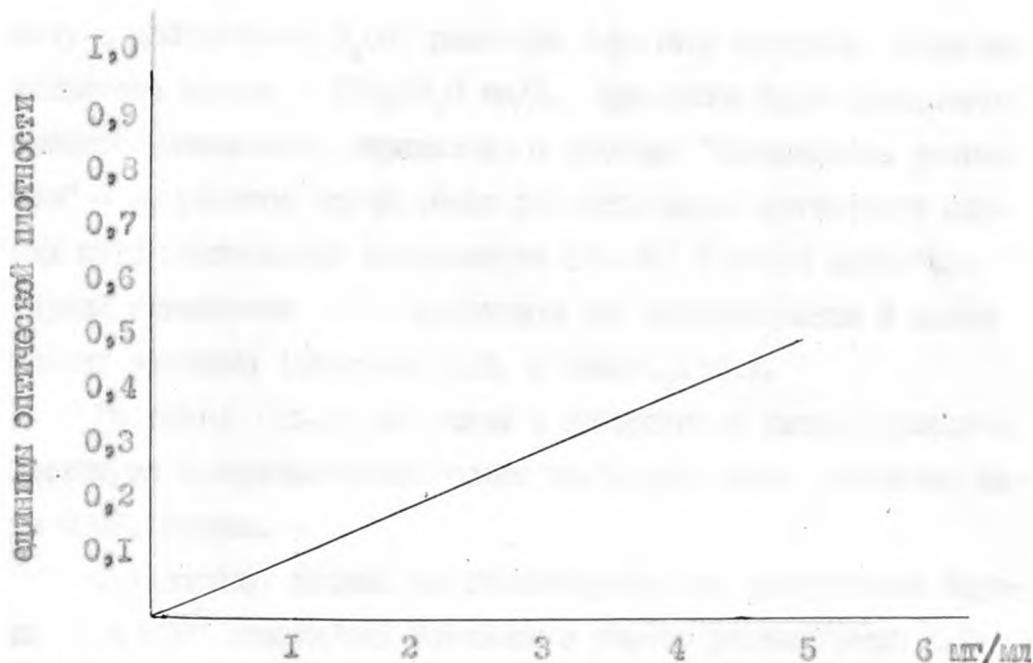


Рис.2.1 Калибровочная кривая для определения ЦЖК

По оси абсцисс - концентрация ЦЖК (в мг/мл).

По оси ординат - экстинкция (в единицах оптической плотности, СФ-26).

В готовом агаре делали лунки по 4-5 мм в диаметре, которые промывали готовым буферным раствором. В лунки вносили по 20 мкл исследуемого преципитата ЦЖК, растворенного в 0,1 мл физиологического раствора. Чашки с агаром инкубировали в течение 24 часов во влажной камере, с последующей инкубацией при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов в фосфатном буфере. В течение следующих 18 часов проводили инкубацию с конъюгатом анти-IgE-AT-XHO производства Центрального научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. В течение 24 часов проводили повторную инкубацию при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  при неоднократной смене буферного раствора. Для окрашивания использовали 5-аминосалициловую кис-



лоту с добавлением 0,05% раствора перекиси водорода. Чувствительность метода -  $170 \pm 20,0$  мк/л. Функциональную активность системы комплемента определяли с помощью "комплемента реагентов" - микрометод определения гемолитической активности первых пяти компонентов комплемента (C1-C5) и общей комплементарной активности (с'), пригодным для использования в клинических условиях (Ванилова Л.М. и соавт., 1984).

Реагенты (R1-R5) получены в лаборатории химии ферментов института биоорганической химии им.М.П.Шемякина Академии наук СССР, Москва.

Стандартную взвесь сенсibilизированных эритроцитов барана ( $1,5 \times 10^3$  клеток/мл) готовили с учетом рекомендаций К.П. Кашкина и соавт. (1981).

Для титрования использовали U-микронанели, в 6 рядах которых помещали по 25 мкл веронал-мединалового буфера, содержащего  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Затем в первую лунку каждого ряда вносили по 25 мкл исследуемой сыворотки крови, готовили ряд разведений сыворотки в геометрической прогрессии. В каждую лунку вносили по 5 мкл соответствующего реагента и по 20 мкл сенсibilизированных эритроцитов барана. Результаты оценивали визуально после инкубации в термостате при  $t+37^\circ\text{C}$  в течение 1 часа по последней лунке с полным лизисом.

Всего в работе выполнено 276 определений ЦИК в сыворотке крови, качественная оценка преципитата, с определением  $\text{IgA}$ ,  $\text{IgM}$ ,  $\text{IgE}$ ,  $\text{IgG}$  проведена у 203 детей, определение общего  $\text{IgE}$  в сыворотке крови - 55, тест Шелли и РТМН - 258, функциональная активность комплемента - у 339 детей. Дети обследовались дважды: в период манифестных проявлений и в период клинического улучшения.

Определение концентрации  $I_{GE}$  в сыворотке крови радиоиммунным методом ПРИСТ проводилось аспирантом кафедры Б.А.Бабушкиным.

Статистическую обработку результатов функциональной активности комплемента проводили с применением методов, описанных Л.Закс (1976). При определении средних титров пользовались показателем "средняя геометрическая", который вычисляли с помощью логарифмов по следующей рабочей формуле:

$$\lg \bar{x}_g = \frac{1}{n} (\lg x_1 + \lg x_2 + \dots + \lg x_n),$$

где  $x$  - титр антител. При расчетах функциональной активности отдельных компонентов пользовались натуральными логарифмами.

Статистическая обработка полученного материала проводилась методом вариационной статистики (Урбах В.Д., 1975). Вычисляли среднееарифметическую ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), критерий Стьюдента ( $P$ ), коэффициент парной корреляции ( $r$ ) (Венчиков А.И. и соавт., 1974; Стрелков Р.В., 1966). Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка материала проводилась на электронно-вычислительной машине "Басик" и "Электроника ДЭ-28" (Заводской номер 535), программы 682, 1499, 7074, 1893.

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Под нашим наблюдением находилось 130 детей, страдающих аллергическим диатезом. Динамическое наблюдение проводилось на протяжении от нескольких месяцев до 3-х лет на базах специализированной больницы № 19 для детей, страдающих аллергическим диатезом и патологией органов пищеварения (12 человек), областной детской клинической больницы г. Свердловска (109 человек), детской больницы № 15 г. Свердловска (9 человек).

Возраст больных колебался в пределах от 2-х месяцев до 3-х лет. Распределение детей по возрасту в зависимости от клинической формы представлено в табл.3.1. Состав детей в зависимости от пола и клинической формы представлен в табл.3.2.

По нашим данным в раннем возрасте экземой заболевают чаще мальчики (71,7%), чем девочки (28,3%), а нейродермит диагностирован у мальчиков в 47,4% случаев, у девочек в 52,6%.

В настоящее время считается, что аллергический диатез наследуется по аутосомно-доминантному признаку (Ведрова И.Н. и соавт., 1981). По мнению Вельтищева (1984), полигенно детерминированная предрасположенность к развитию атопических заболеваний рассматривается на уровне целостного организма и определяется как аллергический (атопический) диатез.

При проведении анализа частоты аллергических заболеваний у родителей и ближайших родственников мы обнаружили наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями у 88 детей (67,7%). Из них у 34 (38,6%) аллергические проявления отмечены по линии матери и отца одновременно. Наследственная отягощенность по линии матери встречалась значительно чаще

Таблица 3.1

Распределение детей по возрасту и клинической форме

Возраст	Общее число детей	Аллергический конституциональный дерматит	Истинная экзема	Себорейная экзема	Нейродермит
От 2 мес. до 1 г.	53	9	36	6	2
1 г. 1 мес. - 2 г.	39	6	22	2	9
2 г. 1 мес. - 3 г.	38	6	2	3	27
Итого	130	21	60	11	38

Таблица 3.2

Распределение детей по полу и клинической форме

П о л	Общее число детей	Аллергический конституциональный дерматит	Истинная экзема	Себорейная экзема	Нейродермит
Мальчики	74	8	43	5	18
Девочки	56	13	17	6	20

(34 ребенка - 33,6%), чем по линии отцов (20 детей - 22,8%).

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают значение наследственной предрасположенности в развитии экземы и нейродермита и, согласно литературным данным, аллергия развивается чаще у детей с двусторонним отягощенным семейным анам-

лезом и достоверно чаще по линии матери, чем по линии отца или ближайших родственников (Елиневская Г.Ф., 1980; Спиривская О.А. и соавт., 1983; Чигринцева Л.М., 1984; Kjellman e.a., 1979).

Генотические факторы являются предрасполагающими и способствуют изменению реактивности детского организма. Наряду с этим решающее значение принадлежит неблагоприятным воздействиям внешней среды. К таким факторам в перинатальный период относятся: соматические заболевания и профессиональная вредность у родителей (Левинская Е.Б., 1983; Чигринцева Л.М., 1984); нарушения нормального течения антенатального периода; токсикозы I и II половины беременности; угроза прерывания беременности; острые инфекционные заболевания и обострения хронических заболеваний беременной женщины, прием различных лекарственных препаратов (внутривенные вливания глюкозы, антибиотиков, сульфаниламидов, витаминов группы "В", "С", гормональные препараты и другие), потребности в питании будущей матери, несоответствие организмов матери и плода по системе ABO и Rh-фактору (Михайлова З.М. и соавт., 1979; Спиривская О.А. и соавт., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983).

В интранатальный и постнатальный периоды развития плода и ребенка к неблагоприятным факторам относятся: патологическое течение родов, асфиксия, рождение детей с нарушением мозгового кровообращения, опрелости 2-3 степени, длительная физиологическая желтуха, острые вирусные респираторные инфекции в период новорожденности (Традицаров А.М., 1976), проведение профилактических прививок (Хамидулина А.Х. и соавт., 1978; Гервазиева В.Б. и соавт., 1983).

Проведенный нами анализ показал, что у 51 ребенка (39,2%) родители страдали хроническими заболеваниями органов

и систем. Данные представлены в табл.3.3. У 79 детей (60,8%) родители были здоровы.

Таблица 3.3

Характер заболеваний у родителей наблюдаемых детей

	З а б о л е в а н и я					
	Сердечно-сосудистые	Дыхательной системы	Желудочно-кишечные	Мочевыделит. системы	Кожи, неаллергич. инфекции	Очаги хронич. инфекии
Мать	0	0	18	3	1	7
Отец	0	1	14	1	0	6
Итого	0	1	32	4	1	13

Как видно из табл.3.3, отклонение в состоянии здоровья имели 29 (56,9%) матерей и 22 (43,1%) отца, при этом у 20 (39,2%) детей были нездоровы и мать, и отец. У 42 (83,9%) родителей зарегистрированы желудочно-кишечные заболевания. 16 (12,3%) родителей сталкивались с целым рядом вредных взаимодействий на производстве.

Количественное распределение факторов "риска" в антенатальном и постнатальный период жизни наблюдаемых детей отражены в табл.3.4.

Известно, что неблагоприятные воздействия на плод в антенатальный период могут влиять на процессы созревания иммунной системы плода, при этом плацента проницаема для аллергенов, циркулирующих в кровотоке матери (Студеникина М.Я. и соавт., 1971; Соколова Т.С. и соавт., 1983).

Характер питания матери в период беременности играет роль в сенсебилизации плода, на что указывает А.А.Студеникина и соавт. (1973), Т.С.Соколова и соавт. (1983), Л.М.Чигринце-



Таблица 3.4

Факторы "риска" ante-, intra- и пост-  
натального периодов развития

Период развития	Факторы "риска"	Число на- блюдений
Аntenatalный	Токсикоз I половины беременности	27
	Токсикоз II половины беременности	30
	Угроза прерывания беременности	8
	Перенесенные заболевания во время беременности:	
	- ОРВИ	12
	- обострение аллерги- ческих заболеваний	4
	- другие	2
	Профессиональные вредности	10
	Медикаментозное лечение во время беременности:	
	- препараты глюкозы	15
	- антибиотики	4
	- витамины	16
Intranatalный	- гормонотерапия	2
	- другие	3
	Погрешности в питании	30
	Осложненные роды	23
Postnatalный	Недоношенность	3
	Асфиксия и гипоксическая энцефалопатия	21
	Опрелости 2-3 степени	7
	Превышение физиологической убыли массы	5

ва (1984).

В наших наблюдениях у 30 (23,1%) матерей в период беременности выявлены потребности в питании. Пищевая аллергия — наиболее частый вид сенсибилизации детей с аллергическим диатезом, особенно раннего возраста. По мнению отечественных и зарубежных авторов, сенсибилизация к пище имеет большое значение в снижении барьерных функций слизистых оболочек, пищевые белки влияют на функции иммунитета, понижение последних ведет к замедлению элиминации аллергена (Воронцов И.М., 1983; Ногаллер А.М., 1983; Миракилова А.М. и соавт., 1983; Soothill, 1976; Tatsuo, 1982). Мы выявили пищевую аллергию как первичный этиологический фактор аллергического диатеза у 70 детей (53,8%), пищевые продукты были причиной рецидивов кожного процесса у 96 (73,8%) детей. Частота развития аллергии к пищевым продуктам, вызвавшим начало клинических проявлений диатеза у обследованных нами детей, убывала в последовательности: молоко > молочные смеси > сладости > фрукты > овощи > яйцо > кура > рыба.

По данным различных исследователей, пищевая аллергия встречается в 19,6–39,2% случаев (Воронцов И.М., 1983; Миракилова А.М. и соавт., 1983; Minford e.a., 1982). Неправильный характер питания в качественном и количественном отношении является неблагоприятным фактором в развитии аллергического диатеза. У детей с непродолжительным периодом вскармливания грудным молоком выявлены чаще проявления аллергии на первом году жизни, чем у детей, получавших молоко свыше месяца и своевременный прикорм (Терлецкая Р.Н. и соавт., 1978; Миракилова А.М. и соавт., 1983; Saarinen e.a., 1979; Mahood e.a., 1982; Asperen e.a., 1984). Некоторые авторы не нашли

подтверждения о влиянии вида вскармливания на частоту возникновения экземы и нейродермита (Kramer e.a., 1981; Ferguson e.a., 1982), но большинство исследователей считает исключительно важным в предупреждении аллергических проявлений обеспечение материнским молоком детей первых месяцев жизни (Синявская О.А., 1963; Градинаров А.М., 1976; Atherton, 1981). Грудное молоко содержит защитные и биологически активные факторы: IgA (SIgA) способствует полноценному созреванию иммунной системы, защищает от антигенного воздействия (Roberts e.a., 1977). Лизоцим, комплемент C3, активация последнего происходит под влиянием IgA, также участвует в иммунных реакциях организма ребенка.

Мы провели анализ характера вскармливания обследованных детей. Грудное молоко получали 72 ребенка (55,4%). Из них на естественном вскармливании до 3-х месяцев находилось 23 ребенка (31,9%), до 6 месяцев — 20 детей (27,8%), до 9 месяцев — 21 ребенок (29,2%), до 1 года — 8 детей (11,1%). 10 детей находились на смешанном вскармливании, получая докорм после трехмесячного возраста (2 ребенка — 20%) или до трех месяцев жизни (8 детей — 80%).

Дети, переведенные на искусственное вскармливание до трех месяцев, составили группу — 48 детей (36,9%).

Данные о характере вскармливания по клиническим группам представлены на рис. 3.1. Как видно из рисунка, во всех группах велика доля детей рано переведенных на искусственное и смешанное вскармливание. 58 детей (44,6%) из 130, страдающих аллергическим диатезом, очень рано получили докорм или полностью были переведены на молочные смеси и коровье молоко. Известно, что аллергия к коровьему молоку встречается приблизительно у 1% всех грудных детей (Moneret-Vautrin, 1979).

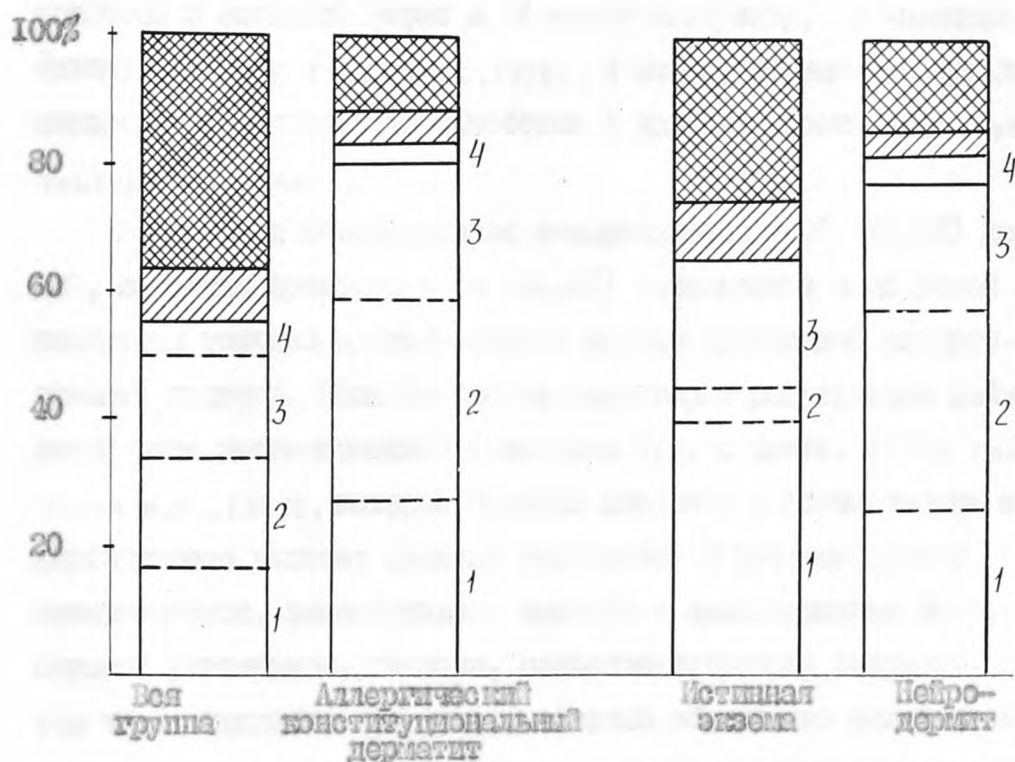


Рис.3.1. Распределение детей в зависимости от вида вскармливания и клинической формы (в процентах).

Естественное  
вскармливание

Смешанное  
вскармливание  
до 3-х месяцев

Искусственное  
вскармливание  
до 3-х месяцев

- 1 - естественное вскармливание до 3-х месяцев
- 2 - естественное вскармливание до 6-ти месяцев
- 3 - естественное вскармливание до 9-ти месяцев
- 4 - естественное вскармливание до 1 года

При этом белки коровьего молока проявляют свои аллергические свойства в нативной форме и  $\alpha$ -лактоглобулину,  $\beta$ -лактоглобулину, казеину (Nagy e.a., 1976), и белки, измененные при пищеварении и технической обработке в промышленности (Moneret-Vautrin e.a., 1982).

Перевод на искусственное вскармливание у 20 (15,4%) детей, введение прикорма у 18 (13,8%) наблюдаемых нами детей послужили толчком к манифестации первых проявлений аллергического диатеза. Наши данные соответствуют результатам наблюдений ряда исследователей (Соколова Т.С. и соавт., 1977; Saarinen e.a., 1979), которые придают значение в формировании аллергического диатеза раннему смешанному и искусственному вскармливанию, однообразному питанию с преобладанием пищи, богатой углеводами, питанию, несоответствующему возрасту, в том числе введению прикормов, наличию облигатных аллергенов в рационе, недостаточному содержанию витаминов и микроэлементов в пище.

Некоторые авторы подчеркивают, что сенсibilизация детского организма возникает при разнообразных нарушениях пищевого режима на фоне несовершенного ферментативного аппарата, повышенной проницаемости слизистых кишечника, незрелости иммунной системы, свойственных раннему детскому возрасту (Михайлова З.И. и соавт., 1971).

Интеркуррентные заболевания являются другим важным фактором в формировании аллергического диатеза. Измененная под их влиянием реактивность в свою очередь способствует высокой заболеваемости среди этого контингента детей. Только у 10 (7,7%) обследованных нами детей не были зарегистрированы острые заболевания и хронические очаги инфекции.

В структуре заболеваемости значительную часть представляли заболевания органов дыхания (91 ребенок - 70%), среди которых преимущественно наблюдались острые респираторные вирусные инфекции (86 детей - 94,5%) и пневмонии (5 детей - 5,5%). Среди наблюдаемого контингента детей 41 (31,5%) ребенок перенес ОРВИ на первом году жизни 6-8 раз и более. Анализ анамнестических данных показал, что начало респираторных инфекций явилось и началом проявлений аллергического диатеза или причиной рецидивов экземы и нейродермита соответственно у 5 (3,8%) и у 20 (15,4%) детей. У 4 (3,1%) детей отмечено угасание клинических симптомов экземы и нейродермита на фоне ОРВИ.

Имеются доказательства, что у больных экземой и нейродермитом определяется повышенная чувствительность к вирусным инфекциям (Треснева Г.В., 1983; Frick e.a., 1979).

Концентрация инфекционных иммунных комплексов в крови может быть и незначительной, но играть роль в патогенезе аллергии. В таких комплексах часть антигенных детерминант остается свободной и стимулирует синтез противовирусных антител, которые, как и ранее продуцируемые, оказывают сенсибилизирующее действие (Перинюв В.В. и соавт., 1984).

Вирусы повышают проницаемость клеточных мембран, изменяют строение липидного слоя, вызывают разрыв мембран, цитоллиз клеток (Вельтишев В.Е. и соавт., 1982). По мнению Glovsky e.a., (1980) вирусы способствуют трансмембранному переходу  $Ca^{2+}$  внутрь клетки, стимулируют высвобождение гистамина тучными клетками.

В структуре заболеваемости у данного контингента детей значительное место занимает инфекционная патология желудочно-



кишечного тракта. Так, острым энтероколитом переболело 3 ребенка (2,3%), дизентерией — 2 (1,5%), стафилококковым энтероколитом — 12 (9,2%), кишечной инфекцией неясной этиологии — 10 (7,7%) детей.

В литературе особое внимание уделяется связи экземы и нейродермита с патологией желудочно-кишечного тракта (Торопова Н.П., 1981; Зеленцова В.Л., 1983; Ногаллер А.М., 1983).

Дефицит IgA в секрете желудочно-кишечного тракта играет важную роль в возникновении аллергических реакций, так как в нормальных условиях, как полагает Е.М.Парцалас и соавт. (1983), SIgA нейтрализует пищевые аллергены в кишечнике.

По нашим данным функциональные изменения печени (реактивный гепатит) отмечались у 45 детей (34,6%), реактивный панкреатит — у 2 детей (1,5%). При целенаправленном обследовании мы установили широкое распространение очагов хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта (104 ребенка — 80%). С большой частотой (69 детей — 53,1%) регистрировался хронический энтероколит. Дисбактериоз кишечника выявлен у 60 детей (46,2%).

По данным Н.П.Тороповой и соавт. (1980), В.Л.Зеленцовой (1983) у детей с аллергическим диатезом находят часто очаги хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте: хронический холецистит, дисбактериоз кишечника, хронический энтероколит. Хроническое поражение носоглотки (аденоидные вегетации, тонзиллит, фарингит, ринит) встречается в 4 раза чаще, чем у здоровых детей (Гербер В.Х., 1964; Гольдштейн Л.М., 1971; Круглый И.М. и соавт., 1983). По нашим данным очаги хронической инфекции были в ЛОР-органах у 24 (18,5%) детей.

По мнению Ив.Тодорова (1984) аллергия является одной из

основных причин часто рецидивирующих острых отитов у детей. По нашим данным острый средний отит был зарегистрирован у 15 детей (11,5%). Карнес зарегистрирован у 8 детей (6,2%), очаги в мочевыводящей системе были выявлены у 1 ребенка (0,8%).

С возрастом идет формирование очагов хронической инфекции и увеличивается удельный вес бактериальной сенсибилизации (Жуматова Г.Г., 1975; Каракулина Л.П. и соавт., 1980; Марьясис Е.Л. и соавт., 1983; Потемкина А.М., 1983).

По нашим данным у детей с нейродермитом удельный вес детей с очагами хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте составил 92,1% — 35 детей. На рис. 3.2 представлен удельный вес детей с очагами хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте в зависимости от клинической формы заболевания.

Мы выявили наличие гельминтов и простейших у 11 детей (8,5%). Гельминты способны сенсибилизировать организм хозяина и могут играть роль в проявлении аллергии (Трипичников П.В., 1973).

Мы обнаружили анемию у 10 детей (7,7%), особенно часто она развивалась у детей с истинной экземой (8 детей — 13,3% в этой группе).

Кожный процесс, осложнившийся массивной пиодермией, наблюдался у 18 детей (13,1%).

Аллергический диатез сопровождали хронические расстройства питания (гипотрофия — у 13 детей /10%, паратрофия — у 4 /3,1%/, ожирение — у 1 ребенка /0,8%/).

Селенс перенесли 3 ребенка (2,3%), явления рахита наблюдались у 6 детей (4,6%).

В быту ребенок сталкивается с веществами, которые обладают выраженными аллергическими свойствами: синтетическая

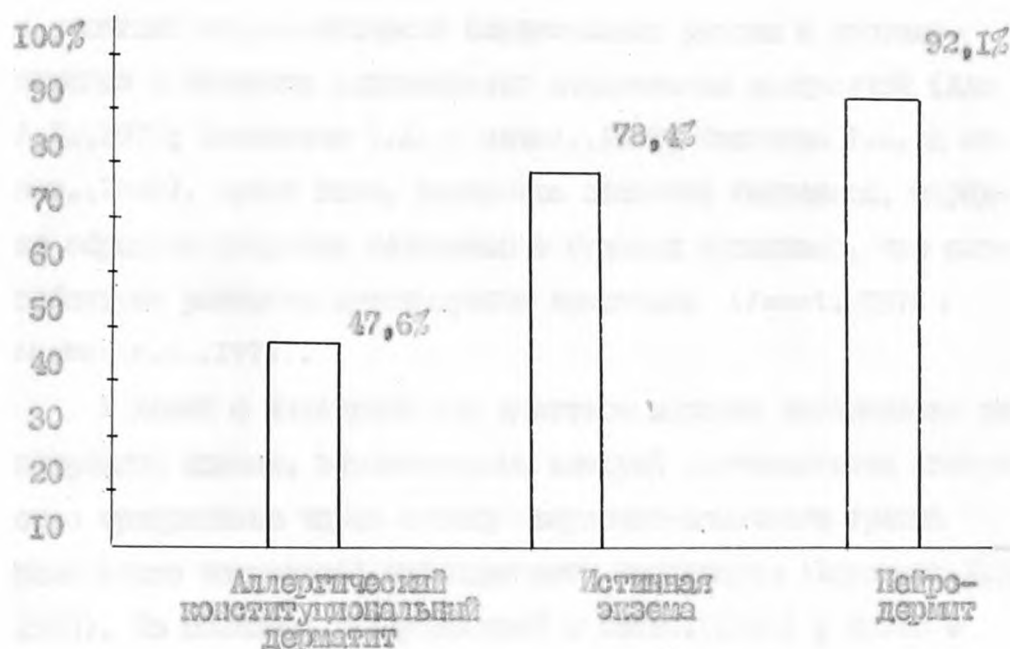


Рис.3.2. Удельный вес детей с очагами хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте в зависимости от клинических проявлений.

одежда, пластмассы, красители, лаки, моющие средства. Анализ анамнестических данных показал, что у 15 детей (11,5%) манифестация кожных проявлений связана с бытовыми аллергенами. В патогенезе экземы и нейродермита несомненна роль домашней пыли, пыли растений, грибов, аллергии к эпидермальным аллергенам (Бородин В.П. и соавт., 1976; Hanifin e.a., 1974).

Мы установили, из анамнестических данных, что среди факторов, влияющих на формирование аллергии у 84 детей (64,6%), особое значение имело широкое применение лекарственных препаратов, часто и беспорядочно применяемых антибиотиков, гормональных мазей, сульфаниламидов, витаминов. При измененной реактивности ребенка введение лекарств ведет к образованию различных классов антител с участием комплемента и без него,

с участием иммунологически компетентных клеток и соответственно к большому разнообразию клинических проявлений (Адо А.Д., 1978; Синявская О.А. и соавт., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983). Кроме того, лекарства являются гаптенами, перед-но образуют иммунные комплексы с белками организма, что способствует развитию аутоиммунных процессов (Joost, 1974; Asghar e.a., 1979).

У детей с аллергическим диатезом нередко наблюдаются гипохромные анемии, обусловленные потерей значительного количества эритроцитов через стенку желудочно-кишечного тракта вследствие повышенной проницаемости капилляров (Воронцов И.М., 1983). По мнению А.В.Карпеновой и соавт. (1984) у детей с анемией отмечаются более высокие напряжения окислительных процессов (снижение ферментативной активности лимфоцитов, депрессии ферментов цикла трикарбоновых кислот).

Среди факторов, влияющих на формирование аллергической конституции особое значение приобретает применение антибиотиков (Соколова Т.С. и соавт., 1983). Так, по нашим данным, антибиотикотерапии проводилась у 72 детей (55,4%), у 38 из них более 2-3 раз. Согласно нашим данным, лекарственные аллергены у 34 детей (26,2%) были причинными факторами в формировании аллергического диатеза. У 21 ребенка (21,4%) с экземой и нейродермитом антибиотики вызвали обострение кожного процесса. У авторов эти данные соответственно следующие - 34,5% (Миракилова А.М. и соавт., 1983) и 14,4% (Торопова Н.П., 1981).

Имеются клинические наблюдения о проявлении медикаментозной аллергии у новорожденных, родившихся от матерей с повышенной чувствительностью к пенициллину, эритромицину (Соколова Т.С., Осип А.Я., 1978).

Мы определили наличие лекарственной аллергии к лекарственным препаратам: к пенициллину, ампициллину у 4 наблюдаемых детей (3,1%), не получавших никогда эти лекарства, выявили ее к новокаину у 1 ребенка (0,8%), к витаминам группы "B" у 2 детей (1,5%). Матери этих детей имели повышенную чувствительность к этим препаратам. У 3 детей (2,3%) аллергические реакции появились после приема антибиотиков и витаминов, матери которых в период беременности получали с лечебной целью эти лекарственные препараты.

У 32 детей (24,6%) с конституциональной предрасположенностью к аллергическим реакциям, полиаллергией, высоким уровнем сенсibilизации мы наблюдали групповые реакции к нескольким лекарственным препаратам: сульфаниламидам и новокаину, антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, витаминам группы "B". На рис.3.3 представлена этиологическая структура лекарственной аллергии у детей с аллергическим диатезом. По нашим наблюдениям клинические проявления лекарственной аллергии отличались полиморфизмом. Наиболее частыми были поражения кожи в виде сыпей, которые носили розеолезно-папулезный, розеолезно-пестехнальный или пятнистый кореподобный характер у 35 детей (41,7%). Крапивница и отёк Квинке встретились у 14 детей (16,7%), инфильтраты по типу феномена Артюса - у 4 детей (4,8%). Следует подчеркнуть, что передним проявлением лекарственной сенсibilизации у 31 ребенка (36,8%) были манифестации кожных проявлений аллергического диатеза. В отдельных случаях имели место ларингоспазм, повышение температуры, зуд кожных покровов, аллергический ринит, частое мочеиспускание, боли в животе.

Анализируя данные анамнеза, мы установили, что гормо-

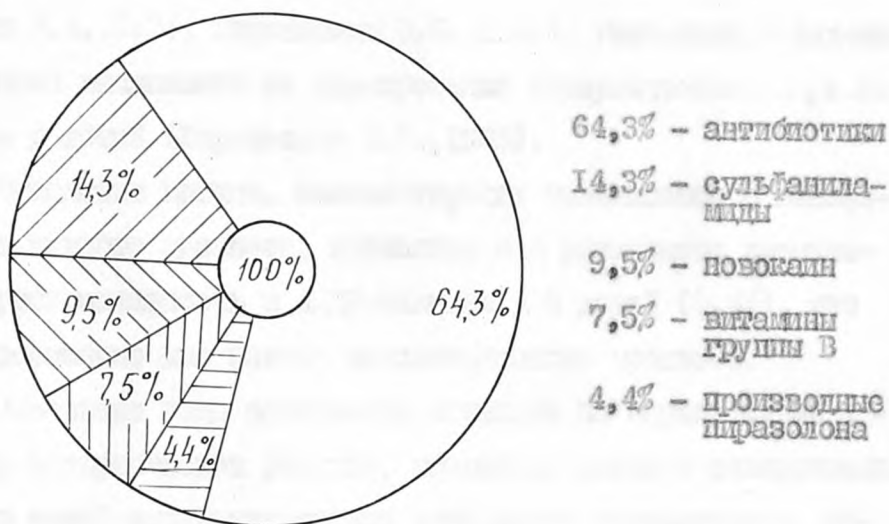


Рис.3.3. Этиологическая структура лекарственной аллергии у детей с аллергическим диатезом

нальные мази применялись 11 детям, у которых имелся незначительный, непродолжительный эффект, 8 детей получали одновременно разные группы витаминов. У 53 детей (40,8%) курсы длительно и бессистемно применяемых антигистаминных препаратов (димедрола, пипольфена, супрастина) вызвали не только привыкание, но и сенсibilизацию к ним с проявлением аллергических реакций, на что указывают результаты исследований Т.С.Соколовой и соавт.(1982).

Достоверность лекарственного генеза клинических проявлений аллергии у данного контингента детей подтверждалась нами не только сопоставлением клинической картины, аллергологическим анамнезом, но и соответствующими лабораторными тестами (РТМ и прямой тест Шелли с лекарственными препаратами).

По данным ряда исследователей дети с аллергическим диатезом переносят тяжелее профилактические прививки, вакцинация способствует формированию аллергической реактивности (Бе-



резина А.А., 1974; Горвазиева В.Б., 1983). Установлено влияние коклюшной вакцинации на формирование аллергического IgE-фенотипа у детей (Горвазиева В.Б., 1983).

Выяснение причин, способствующих возникновению манифестации кожного процесса, позволило нам установить повышенную чувствительность к АКДС-вакцине у 5 детей (3,3%), что было расценено как фактор патологического процесса.

Последние годы обращается внимание на перекрестный характер аллергических реакций, вызванных разными аллергенами. Имая в своей структуре схожие антигенные детерминанты, отдельные аллергены разных классов могут вызвать клинические изменения даже при условии поступления в организм небольших доз аллергенов (Семолова Т.С. и соавт., 1983).

По мнению Р.К. Ерменковой (1982) одновременное введение гетерологичных антигенов, имеющих как одну (различные виды микробов), так и различную (бактерии и медикаменты) природу, может приводить к одновременному формированию специфической иммунологической реактивности без выраженного взаимного влияния. При этом последовательное введение аллергенов сопровождается взаимостимулирующим эффектом.

Одной из характерных особенностей аллергического диатеза является сочетанность причинно-значимых факторов в развитии его клинических проявлений (Синявская О.А., 1980). Так, у 21 ребенка (16,2%) была найдена только одна причина, у 41 (31,5%) — две причины, у 54 детей (41,5%) — три причины, у 14 детей (10,8%) были найдены четыре причинно-значимых фактора. Полученные данные свидетельствуют о преобладании полисенсibilизации в генезе аллергического диатеза.

Возрастную динамику появления первых признаков аллерги-

Число детей (абс. числа)

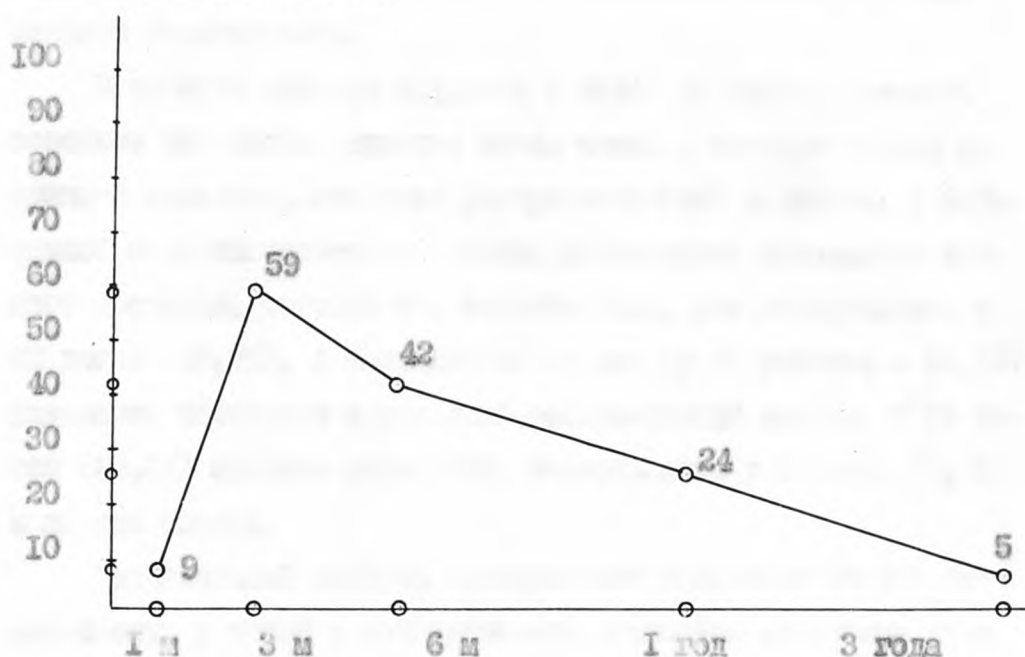


Рис.3.4. Возрастная динамика появления первых признаков аллергического диатеза.

ческого диатеза у обследованных нами детей иллюстрирует рис.3.4. По нашим данным у 59 детей (45,4%) признаки аллергического диатеза зарегистрированы в первые 3 месяца жизни, у 42 детей (32,3%) – в возрасте от 3 до 6 месяцев. В целом в первом полугодии жизни первые проявления зафиксированы у 101 ребенка (77,7%). Значительно реже, т.е. у 24 детей (18,4%), возникновение признаков аллергического диатеза наблюдалось в возрасте от 6 месяцев до 1 года и у 5 детей (3,9%) – от 1 года до 3 лет.

Аллергическим диатезом с рождения страдали 9 (6,9%) детей. У этой группы детей отмечался внутриутробный характер сенсибилизации. Это были погрешности в диете беременных, наличие облигатных аллергенов в рационе их питания, применение

глюкозы, антибиотиков, витаминов с лечебной целью в разные периоды беременности.

В течении кожного процесса у детей мы смогли отметить сезонные колебания, которые имели связь с температурными сезонными сдвигами, степенью ультрафиолетовой радиации, с витаминной недостаточностью. В наших наблюдениях обострения кожного процесса, связанные с сезоном года, регистрировались у 62 детей (47,7%). У большинства из них (у 41 ребенка - 66,1%) ухудшение наступало в холодный осенне-зимний период. У 15 детей (24,2%) имелось обострение весной, лишь у 6 детей (9,7%) - в летние месяцы.

Значительный интерес представляют иммунологические исследования у детей с аллергическим диатезом. По мнению ряда авторов, на фоне иммунного дефицита быстрее и легче формируется аллергический статус (Горланов И.А., 1980; Ревякина В.А., 1983).

При изучении иммунологических показателей мы обнаружили дефицит  $IgA$  у 81 ребенка (62,3%), дефицит  $IgM$  у 26 детей (20%), дефицит  $IgG$  у 45 детей (34,6%). Данные по чистоте наблюдаемой иммунологической недостаточности по основным классам иммуноглобулинов А, М, G в зависимости от клинической формы аллергического диатеза, представлены в табл.3.5.

Для иллюстрации поливалентного характера сенсibilизации и влияния факторов, отягощающих течение аллергического диатеза, приводим клинический пример.

Дана Л., II месяцев (история болезни № 5462), поступила на стационарное лечение в отделение раннего возраста областной детской больницы. Ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом в I и во II половину. Роды в срок, масса

Таблица 3.5

Частота наблюдаемой иммунологической недостаточности по основным классам иммуноглобулинов (А, М, G) в зависимости от клинической формы аллергического диатеза

Клиническая форма	Иммуноглобулины		
	А	М	G
Аллергический конституциональный дерматит	5	1	1
Истинная детская экзема	56	9	22
Себорейная экзема	7	3	3
Нейродермит	13	13	19
Итого	81	26	45

тела при рождении 3650 г, длина 51 см. Крик громкий. Остаток пуповины отпал на 5 сутки после рождения. До 1,5 месяцев находилась на естественном вскармливании, затем переведена на смешанное вскармливание, с 6 месяцев — на искусственное (кофир, молоко). Прикорм (овощное пюре) введен в 4,5 месяца. Голову стала держать с 1,5 месяцев, сидеть с 4 месяцев, зубы появились в 6 месяцев, к 11 месяцам — 8 зубов. Девочка в 1,5 месяца перенесла энтероколит протейной этиологии, с тех пор сохраняется неустойчивый стул. Наследственная отягощенность: у бабушки по линии матери — бронхиальная астма. У матери в период беременности были погрешности в питании, чрезмерное употребление сладких блюд, шоколада, клубники. Мать впервые заметила у ребенка покраснение щек и их шелушение в возрасте 1,5 месяцев после перевода его на смешанное вскармливание. Через 2 недели после перенесенного энтероколита при антибиотикотерапии началось обострение кожного процесса

и диссеминация высыпаний в виде гиперемии кожи лица, эрозий, мокнущих участков, корок на конечностях, туловище. В 6-месячном возрасте было повторное обострение кожного процесса с дальнейшей его диссеминацией. Девочка лечилась по месту жительства в стационаре. Были попытки лечить ее гормональными мазями. На фоне генерализации поражения кожи у ребенка снижались аппетит, появился мучительный зуд, резкое беспокойство, неустойчивый стул. По этому поводу неоднократно назначались антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен). Эффект от лечения был кратковременным, после чего вновь отмечалось ухудшение кожного процесса (после 2-3 курса димедрола, пипольфена). Развилась пищевая аллергия на коровье молоко, морковь, свеклу, яйцо, пшеницу.

При поступлении ребенка в стационар состояние его расценено как тяжелое. Аппетит снижен. Общее возбуждение сменялось вялостью. Подъюжно-широкой слой на туловище и конечностях выражен недостаточно. Мышечный тонус снижен. Кожа лица гиперемизована, отечна с трещинами, покрыта прозякнистыми корками. На волосистой части головы скрипичированные корки. Кожа туловища гиперемизована, инфильтрирована, имеются микроабсцессы, папулы, на щеках и верхних конечностях эрозивные участки с экссудацией, покрытые корками. Элементы птодермии на щеке и туловище. В зеве умеренная гиперемия. На щеке, в подмышечных, паховых областях пальпируются лимфоузлы размером 0,5 см, эластичной консистенции. Над легкими перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — жесткое дыхание. Границы относительной сердечной тупости соответствуют возрастной норме, сердечные тоны чистые, ритмичные, частота сердечных сокращений 138 в минуту. Живот умеренно вздут, при паль-

пацин безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края рёберной дуги, край закругленный, плотный. Селезенка не увеличена. Стул 2-3 раза в день.

Гемограмма: эритроциты -  $3,8 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин - 120 г/л, цветовой показатель - 0,95, лейкоциты -  $16,8 \cdot 10^9/л$ , эозинофилы - 17%, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, сегментоядерные - 34%, лимфоциты - 43%, моноциты - 5%, СОЭ 14 мм/час.

Патофизиологическая гепатограмма по Сучкову: общий белок - 76 г/л, холестерин - 3,9 ммоль/л, АСТ - 0,6; АЛТ - 0,75; Протеинограмма: альбумины - 41,6%, глобулины - 58,4%,  $\alpha_1$  - 8,8%,  $\alpha_2$  - 16%,  $\beta$  - 15,2%,  $\gamma$  - 18,4%, А/Г - 0,71. Коагулограмма: общий свертывающий потенциал в пределах нормы, резко снижена фибринолитическая активность. Иммуноглобулины: IgA - 0,61 г/л, IgM - 1,07 г/л, IgG - 3,72 г/л.

Лабораторные тесты: ШРИМ, реакция торможения миграции лейкоцитов (РММ) с лекарственными аллергенами подтвердили сенсibilизацию к лекарственным препаратам: пипольфену, карбенициллину.

Анализ мочи - без патологии. Выявлен дисбактериоз кишечника, копрограмма: мышечные волокна, лейкоциты 0 - 1.

На основании данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных показателей поставлен диагноз: аллергический диатез, диссеминированная детская экзема, осложненная пиодермией, лекарственная аллергия, реактивный гепатит, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника, лейкоциты I степени тяжести, смешанной этиологии, период прогрессирования.

Из примера видно, что у ребенка на фоне наследственной отягощенности, неблагоприятных факторов ante-, постнатального периодов развития, дефектов вскармливания, нерациональной



терапии, приведшей к дополнительной сенсибилизации, к изменению реактивности, сформулировались очаги хронической инфекции, что и обусловило тяжелое течение диатеза на фоне поливалентной аллергии.

Таким образом, проведенный анализ показал, что большинство нами обследованных детей имели наследственную предрасположенность (отягощенность аллергическими заболеваниями по линии матери встречалась достоверно чаще). Большинство детей подвергались действию неблагоприятных факторов в ante- и интранатальном периодах развития. Треть обследованных детей были рано переведены на смешанное и искусственное вскармливание. У большинства детей первичным этиологическим фактором аллергического диатеза явились пищевые аллергены. Анализ анамнестических данных, сопоставление клинической картины и соответствующих лабораторных тестов у детей с аллергическим диатезом показали, что манифестация первых проявлений часто связана с лекарственной аллергией.

Обращало на себя внимание у обследованных детей формирование поливалентной сенсибилизации с возрастом. У обследованных детей часто выявлялась патология желудочно-кишечного тракта и отмечалась высокая заболеваемость в целом. Часто при обследовании детей определялся дефицит IgA, наблюдалась дисиммуноглобулинемия. В большинстве случаев аллергическая предрасположенность реализовалась в первом полугодии жизни детей.

#### ГЛАВА 4. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИМУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ МАНИФЕСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Содержание ЦИК в сыворотке крови и их качественный анализ определялся у 130 детей с аллергическим диатезом в периоде манифестных проявлений. Полученные результаты сопоставляли с клинической формой, распространенностью поражения кожного процесса, проводимой терапией. По характеру кожных проявлений больные были разделены на 3 группы. Минимальные признаки поражения кожи (преходящая эритема в области шеи, единичные микровезикулы, мелкие отечные пятна, шелушение кожи) имелись у 21 ребенка, составивших группу с аллергическим конституциональным дерматитом. II группа состояла из 71 ребенка, из них у 60 детей клинические проявления протекали по типу истинной детской экземы с микровезикуляцией, монетъем, наличием корок. У 11 детей — по типу себорейной экземы, возникшей в первые месяцы жизни и характеризующейся склонностью к трофическим расстройствам кожи и волос, наличием округлых пятен желтовато-розового цвета, покрытых жирными желтыми чешуйками. К III группе были отнесены больные с ограниченным и распространенным нейродермитом (38 детей), с характерными для него инфильтрацией, лихенизацией кожи на фоне эритемы неостровоспалительного характера, папулезными высыпаниями, множественными эскориациями.

В табл. 4.1 представлено распределение детей по клиническим формам. Распределение детей по полу и возрасту представлено в табл. 4.2.

В качестве контрольной группы были обследованы здоровые

Таблица 4.1

Распределение обследованных детей по клиническим формам

Клинические формы	Число детей
Аллергический конституциональный дерматит	21
Истинная детская экзема	
— ограниченная	12
— диссеминированная	43
Себорейная экзема	11
Нейродермит	
— ограниченный	11
— диссеминированный	27
Итого	130

Таблица 4.2

Возрастной и половой состав обследованных детей

Клиническая форма	От 2 мес. до 1 года		От 1 г. 1 мес. до 2-х лет		От 2 л. 1 м. до 3 лет		Итого	
	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
Аллергический конституциональный дерматит	4	5	4	22	—	6	8	13
Истинная экзема								
— ограниченная	7	1	1	2	1	—	9	3
— диссеминированная	21	7	13	6	—	1	34	14
Себорейная экзема	3	3	2	2	—	1	5	6
Нейродермит								
— ограниченный	1	1	2	2	2	3	5	6
— диссеминированный	—	—	3	1	10	13	13	14
Итого	36	17	25	15	13	24	74	56

дети в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет: у 71 ребёнка определялись уровни растворимых ЦИК методом преципитации 3 и 4% полиэтиленгликолем (ПЭГ) и проводился качественный анализ преципитата на содержание иммуноглобулинов А, М, G, Е.

Данные по концентрации ЦИК в сыворотке крови у здоровых детей представлены в табл. 4.3. Как видно из табл. 4.3, разница показателей ЦИК от 2-х мес. до 1 года и от 1 года 1 мес. до 2 лет оказалась статистически недостоверной ( $P_I > 0,05$ ;  $P_I = 0,05$ ), также недостоверно различие показателей концентрации ЦИК у детей в возрасте от 2 мес. до 1 года и детей от 2 лет 1 мес. до 3-х лет ( $P_I > 0,05$  и  $P_2 > 0,05$ ).

Практически значения показателей ЦИК во всех трёх подгруппах не отличаются ( $P_3 > 0,05$ ). Исходя из этого, мы объединили указанные группы и в дальнейшем использовали показатели ЦИК (3% ПЭГ) —  $1,05 \pm 0,05$  мг/мл и ЦИК (4% ПЭГ) —  $2,1 \pm 0,2$  мг/мл у здоровых детей для сравнения с показателями больных детей соответствующего возраста (от 2 мес. до 3-х лет). Высокие показатели ЦИК у детей контрольной группы встречались редко, что можно объяснить присутствием ЦИК у определенного процента практически здоровых лиц.

Полученные нами данные по содержанию ЦИК в сыворотке крови у здоровых детей совпадают с результатами других исследователей, которые указывают, что уровень ЦИК составляет в ПЭГ-тесте при 3% концентрации  $1,08 \pm 0,1$  мг/мл; при 4% —  $2,15 \pm 0,3$  мг/мл (Настаушева Т.Л. и соавт., 1983).

Данные по содержанию ЦИК в сыворотке здоровых детей, определенные методом ПЭГ-преципитации различными исследователями, представлены в табл. 4.4.

Таблица 4.3

Концентрация циркулирующих иммунных комплексов  
в сыворотке крови здоровых детей с учетом  
критериев достоверности

Возраст	Статистич. показатели	ЦИК мг/мл (3% ИЭГ)	ЦИК мг/мл (4% ИЭГ)
От 2-х мес. до 1 года	n M $\pm$ m 6	II 0,98 $\pm$ 0,1 0,33 P <sub>I</sub> > 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05	II 2,06 $\pm$ 0,1 0,33 P <sub>I</sub> > 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05
От 1 г. 1 мес. до 2-х лет	n M $\pm$ m 6	28 1,16 $\pm$ 0,15 0,79 P <sub>3</sub> > 0,05	28 2,14 $\pm$ 0,25 1,32 P <sub>3</sub> > 0,05
От 2 лет 1 мес. до 3-х лет	n M $\pm$ m 6	32 1,05 $\pm$ 0,1 0,57	32 2,1 $\pm$ 0,2 1,13

Примечания: P<sub>I</sub> - достоверность различия показателей у детей от 2-х мес. до 1 года и группы детей в возрасте от 1 года 1 мес. до 2-х лет;

P<sub>2</sub> - достоверность различия показателей у детей от 2 мес. до 1 года и детей от 2 лет 1 мес. до 3-х лет;

P<sub>3</sub> - достоверность различия показателей у детей от 1 года 1 мес. до 2-х лет и детей от 2 лет 1 мес. до 3-х лет.

Таблица 4.4

Концентрация ЦИК в сыворотке крови здоровых  
детей по данным различных авторов

А в т о р ы	Год	Уровень ЦИК
1. А.Х.Каглина и соавт.	1983	$54,24 \pm 2,03$ ед.оп.пл.
2. И.В.Малыгина и соавт.	1983	$115 \pm 7$ мкг/мл
3. Т.Л.Настаушева и соавт.	1983	$1,08 \pm 0,1$ мкг/мл (3% ПЭГ) $2,15 \pm 0,3$ мкг/мл (4% ПЭГ)
4. И.А.Романова и соавт.	1983	$172,6 \pm 18,47$ мкг/мл
5. Т.В.Виноградова и соавт.	1985	$0,114 \pm 0,011$ ед.оп.пл.
6. А.Д.Царегородцев и соавт.	1985	$28,66 \pm 1,24$ мкг/мл

Разноречивость данных литературы может быть объяснена различием использованных в работах методов преципитации (3%, 3,5%, 4%, 3,75% полиэтиленгликолем) и неоднозначностью выражения данных в пересчете на 1 мл сыворотки. По всей вероятности, могут иметь значение индивидуальная вариабельность показателей ЦИК в сыворотке крови у различных детей и влияние на организм особенностей климато-географической зоны и времени года (Jans e.а., 1982).

Количественное содержание растворимых циркулирующих комплексов у детей с различными клиническими проявлениями аллергического диатеза в зависимости от распространенности патологического процесса в период его обострения представлено в табл.4.5. По данным таблицы видно, что в манифестную фазу патологического процесса отмечалось повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови (в параллелях с 3% и 4% ПЭГ). При минимальных кожных проявлениях, соответствующих аллергическому



Таблица 4.5

Концентрация растворимых ЦИК при различных клинических формах аллергического диатеза у детей в манифестной фазе патологического процесса

Клинические формы	Статистические показатели	ЦИК (3% НЭГ) мг/мл	ЦИК (4% НЭГ) мг/мл
I	2	3	4
Аллергический конституциональный дерматит	n M $\pm$ m 6	21 1,27 $\pm$ 0,09 0,41 P <sub>0</sub> < 0,05	21 2,33 $\pm$ 0,11 0,49 P <sub>0</sub> < 0,05
Истинная детская экзема			
- ограниченная	n M $\pm$ m 6	12 2,54 $\pm$ 0,05 0,19 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001	12 3,75 $\pm$ 0,06 0,21 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001
- диссеминированная	n M $\pm$ m 6	43 3,03 $\pm$ 0,12 0,84 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001	43 4,6 $\pm$ 0,17 1,2 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001
Себорейная экзема	n M $\pm$ m 6	11 4,15 $\pm$ 0,06 0,19 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> < 0,001 P <sub>4</sub> < 0,001 P <sub>5</sub> < 0,001	11 5,81 $\pm$ 0,04 0,12 P <sub>0</sub> < 0,001 P <sub>I</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> < 0,001 P <sub>4</sub> < 0,001 P <sub>5</sub> < 0,001

I	2	3	4
Нейродермит			
- ограниченный	$\begin{array}{c} n \\ M \pm m \\ \sigma \end{array}$	$\begin{array}{c} II \\ 1,97 \pm 0,09 \\ 0,31 \\ P_0 < 0,001 \\ P_1 < 0,001 \\ P_2 < 0,001 \\ P_3 < 0,001 \end{array}$	$\begin{array}{c} II \\ 3,04 \pm 0,14 \\ 0,46 \\ P_0 < 0,005 \\ P_1 < 0,005 \\ P_2 < 0,001 \\ P_3 < 0,001 \end{array}$
- диссеминированный	$\begin{array}{c} n \\ M \pm m \\ \sigma \end{array}$	$\begin{array}{c} 27 \\ 2,65 \pm 0,15 \\ 0,79 \\ P_0 < 0,001 \\ P_1 < 0,001 \\ P_2 < 0,001 \\ P_3 < 0,05 \\ P_4 < 0,001 \end{array}$	$\begin{array}{c} 27 \\ 3,64 \pm 0,16 \\ 0,81 \\ P_0 < 0,001 \\ P_1 < 0,001 \\ P_2 < 0,001 \\ P_3 < 0,001 \\ P_4 < 0,005 \end{array}$

Примечания:  $P_0$  - достоверность различия показателей с группой здоровых детей соответствующего возраста;

$P_1$  - достоверность различия показателей с группой детей с аллергическим конституциональным дерматитом;

$P_2$  - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченной экземой;

$P_3$  - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированной истинной экземой;

$P_4$  - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченным нейродермитом;

$P_5$  - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированным нейродермитом.

конституциональному дерматиту, уровень ЦИК повышался, но не отличался достоверно от показателей у контрольной группы детей ( $P_0 > 0,05$ ;  $P_0 > 0,05$ ).

С нарастанием тяжести кожного процесса, с развитием экзематизации и диссеминации высыпаний наблюдалось повышение уровня ЦИК в сыворотке крови, который был достоверно выше, чем у детей с минимальными кожными проявлениями, и по сравнению с показателями здоровой группы детей ( $P_0 < 0,001$ ;  $P_0 < 0,001$ ). Среди наблюдаемых нами детей у больных с себорейной экземой концентрация ЦИК была очень высокой и достоверно выше, чем при других клинических формах: истинной детской экземе ( $P_3 < 0,001$ ), диссеминированном нейродермите ( $P_5 < 0,001$ ). С переходом процесса в следующую стадию — нейродермит, сохранялось повышение установленных нормальных уровней ЦИК ( $P_0 < 0,001$ ), но в сравнении с группой детей с детской экземой концентрация ЦИК была достоверно ниже ( $P_3 < 0,05$ ;  $P_3 < 0,001$ ).

Для ограниченных поражений кожи при всех формах аллергического диатеза характерно повышение концентрации ЦИК, но менее выраженное, чем при диссеминированном процессе.

На рис. 4.1 представлено схематическое изображение изучаемых показателей при различных клинических формах аллергического диатеза.

Результаты определения концентрации ЦИК в сыворотке крови у обследованных нами детей подтверждают участие реакций III типа в формировании патомунологических механизмов патогенеза аллергического диатеза у детей. Это согласуется с мнением ряда исследователей (Севашич А.В. и соавт., 1980; Поляк А.И. и соавт., 1981; Таланко Э.М. и соавт., 1983; Brostoff e.a.,

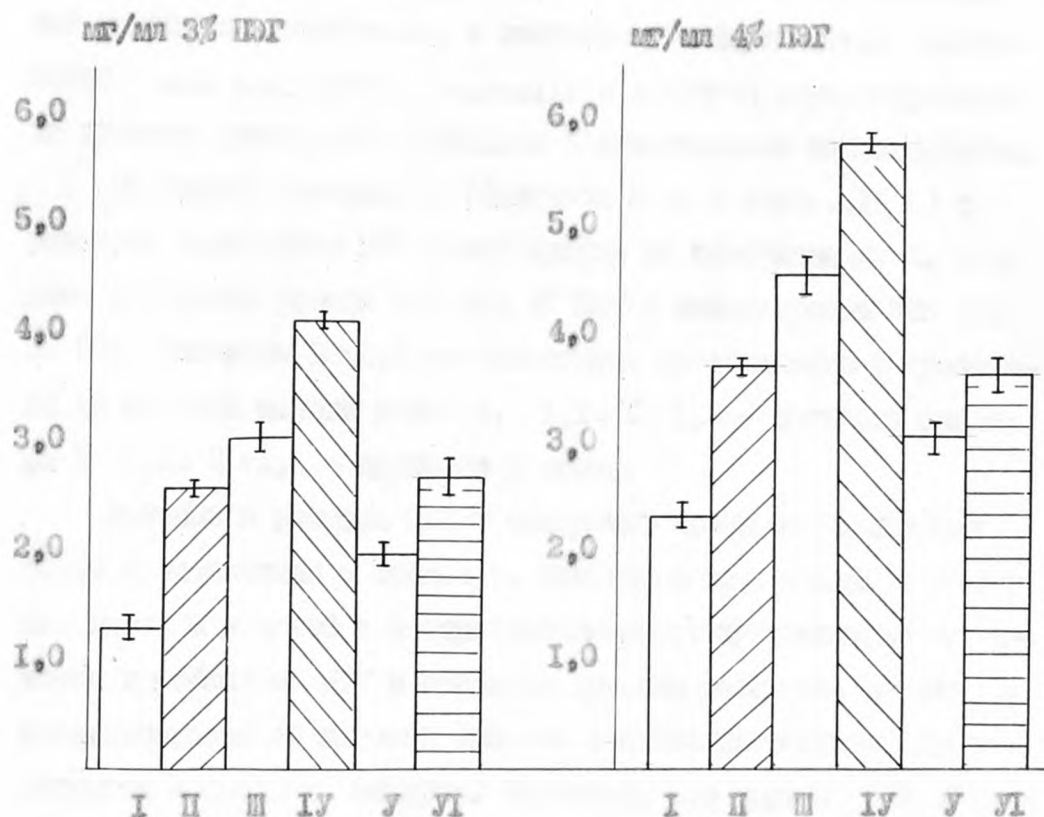


Рис. 4.1. Средние показатели ЦИК в сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности кожного процесса.

- I – аллергический конституциональный дерматит;
- II – ограниченная экзема;
- III – диссеминированная экзема;
- IV – себорейная экзема;
- V – ограниченный нейродермит;
- VI – диссеминированный нейродермит.

1977, 1981; Sirianni e.a., 1980), которые не считают реактивный механизм единственным в патогенезе аллергических заболеваний. Сано e.a. (1977), Paganelli e.a. (1979) зарегистрировали высокие уровни ЦИК у больных с атопическими заболеваниями.

По данным литературы (Стручков П.В. и соавт., 1983) о размерах выявляемых ЦИК можно судить по коэффициенту  $K$ , равному отношению уровня ЦИК при 4% ПЭГ к концентрации ЦИК при 3% ПЭГ. Значения  $K > 1,5$  соответствуют преобладанию в кровотоке комплексов малого размера,  $1,1 \leq K \leq 1,5$  — среднего размера и  $1,0 \leq K \leq 1,1$  — крупного размера.

Уровень и размеры ЦИК в сыворотке крови обследованных детей представлены в табл. 4, 6. Как видно из таблицы, у здоровых детей и у детей с аллергическим конституциональным дерматитом преобладают ЦИК в основном крупных размеров, у детей с диссеминированной детской экземой и диссеминированным нейродермитом — средних размеров. Известно, что крупные ЦИК эффективнее удаляются из кровотока, чем малые и средние, которые циркулируют в крови более длительное время и имеют тенденцию к депозитам в тканях (Mannik e.a., 1980).

У 55 детей с аллергическим диатезом в периоде обострения определялся уровень общих IgE параллельно с определением концентрации ЦИК в сыворотке крови. Учитывая полученные данные, мы произвели распределение групп детей с распространенной формой детской экземы на ряд подгрупп с однородными показателями концентраций ЦИК и IgE, т.е. неоднородность результатов при вычислении средних значений вариант в этих группах может нивелировать особенности течения процесса у отдельных больных. Метод аналитических группировок является наиболее традиционным приемом статистического изуче-

Таблица 4.6

Уровень и размеры ЦИК в сыворотке крови  
обследованных детей

Группа обследованных	Число детей	Частота обнаружения ЦИК, в %			Средний уровень ЦИК, мг/мл	
		крупные	средние	мелкие	при 3% ПАГ	при 4% ПАГ
Здоровые дети	71	80	12	8	$1,05 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,2$
Дети с аллер- гич. конститу- циональным дерматитом	21	69	16	15	$1,27 \pm 0,09$	$2,33 \pm 0,11$
		$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$		
Дети с истин- ной диссемини- рованной детской экземой	43	15	61	24	$3,03 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,17$
		$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,05$		
		$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,05$		
Дети с дис- семинирован- ным нейро- дерматом	27	10	78	12	$2,65 \pm 0,15$	$3,64 \pm 0,16$
		$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	$P_0 > 0,05$		
		$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,05$		
		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$		

Примечание:  $P_0$  - достоверность различия показателей с груп-  
пой здоровых детей;

$P_1$  - достоверность различия показателей с груп-  
пой детей с аллергическим конституциональ-  
ным дерматитом;

$P_2$  - достоверность различия показателей с груп-  
пой детей с диссеминированной детской эк-  
земой



ния связей и строится на сравнении обобщенных значений факторных и результативных признаков, поэтому допустима разбиивка совокупности на любое число групп на основе формального алгоритма, удовлетворяющего требованиям (Елизеева И.И. и соавт., 1977; Эренберг А., 1981). Сгруппировав однородные показатели, мы попытались обнаружить определенные закономерности количественного содержания ЦИК, IgE и особенностей клинических проявлений экземы, влияние некоторых неблагоприятных факторов. Показатели ЦИК мы соотносили с уровнем обших в крови этих больных.

Данные, полученные у детей с диссеминированной истинной экземой, представлены в табл. 4.7. Как видно из таблицы, 33,3% детей имели незначительно повышение концентрации ЦИК по сравнению с нормой. По этому признаку мы выделили I подгруппу больных. Оказалось, что эти дети имели высокие уровни При анализе историй болезни этой подгруппы детей обращало на себя внимание раннее возникновение симптомов поражения кожи, у всех детей была отягощена наследственность, чаще по линии матери. В период беременности у матерей зафиксирована поливалентная сенсибилизация. Для иллюстрации характера изменений концентрации ЦИК и иммуноглобулинов E в сыворотке крови I подгруппы больных детей приводим клинический пример.

К-ва Аня, 5 месяцев (история болезни № 5853), находилась на обследовании и лечении в областной детской больнице с 23/XII по 16/I-1984 г. с диагнозом: аллергический диатез, диссеминированная детская экзема, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника, гипотрофия I степени тяжести, смешанной этиологии, период прогрессирования. ОРВИ, катаральный левосторонний отит. Родилась от первой беременности.

Таблица 4.7

Распределение детей с диссеминированной истинной экземой в зависимости от содержания циркулирующих иммунных комплексов и концентрации иммуноглобулинов Е в сыворотке крови

Подгруппы	Статистические показатели	ЦИК (3% ЛЭГ) мг/мл	ЦИК (4% ЛЭГ) мг/мл	IgE мг/л
I подгруппа	n $M \pm m$ s	10 $1,39 \pm 0,07$ 0,22 $P < 0,01$	10 $2,6 \pm 0,14$ 0,44 $P < 0,01$	10 $600,6 \pm 120,1$ 384,3 $P < 0,001$
II подгруппа	n $M \pm m$ s	11 $3,53 \pm 0,25$ 0,83 $P < 0,001$	11 $4,9 \pm 0,33$ 1,09 $P < 0,001$	11 $1377,3 \pm 117,5$ 389,7 $P < 0,001$
III подгруппа	n $M \pm m$ s	9 $3,44 \pm 0,16$ 0,43 $P < 0,001$	9 $4,9 \pm 0,25$ 0,75 $P < 0,001$	9 $14,05 \pm 2,14$ 6,42 $P > 0,05$
Вся группа	n $M \pm m$ s	30 $2,79 \pm 0,17$ 0,93	30 $4,13 \pm 0,23$ 1,53	30 $716,7 \pm 107,2$ 587,2

Примечание. P — достоверность различия показателей со здоровыми детьми.

Нормативные значения IgE в сыворотке крови у здоровых детей представлены в работе Б.А.Бабушина (1984).

В период беременности мать неоднократно перенесла ОРВИ, фурункулез, обострение экземы после присека в пилу мёда. Во второй половине беременности женщина часто употребляла сладости, страдает нейродермитом с детства. У отца — бронхиальная астма, полипоз. Бабушка больна хронической экземой. Масса ребенка при рождении 2950 г., длина тела 48 см. Девочка переведена на смешанное вскармливание с 2,5 месяцев. В 3 месяца ей сделана 1-я АКДС прививка. Мать ребенка продолжала систематически нарушать диету (шоколад, яйца, томаты). В 3 месяца у ребенка на коже лица, шеи появились участки гиперемии с эрозиями и микровезикулами, обширное мокнутие. В последующие 1,5 месяца процесс распространился по всему телу. Лечилась амбулаторно и в стационаре, получила многократные курсы антигистаминных препаратов, но без видимого эффекта. Девочка часто болевает острой респираторной инфекцией. Поступила в стационар в тяжелом состоянии. Беспокойна. Аппетит снижен. Выражен кожный зуд. Кожный процесс носит распространенный характер: гиперемия, обильные эрозии и мокнущие участки на лице, шее, конечностях, пятнистые и микровезикулярные высыпания, экскориации. Масса тела 6600 г (дефицит 6%). Увеличены все группы лимфоузлов. Гиперемия зева. Влажный кашель. Над легкими ясный перкуторный звук. Дыхание пуэрильное. Тоны сердца чистые. Частота сердечных сокращений 140 в минуту. Живот умеренно вздут, болезненный при пальпации в подвздошных областях. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, край закругленный, плотноэластичный. Стул со слизью, склеенность и запорам.

Гемограмма: эритроциты  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 132 г/л, цветовой показатель 0,96, лейкоциты  $6,7 \cdot 10^9/л$ , базофилы 0%,

эозинофилы 7%, палочкоядерные нейтрофилы - 0%, сегментоядерные нейтрофилы - 5%, лимфоциты - 70%, моноциты - 18%, СОЭ - 25 мм/час. Общий анализ мочи без патологии. Коагулограмма в пределах нормы. Иммунограмма: IgA - 0,69 г/л, IgM - 3,19 г/л, IgG - 8,4 г/л.

Развернутая микрограмма: непереваренная клетчатка (++), жирные кислоты, нейтральный жир 1-2 в поле зрения. Посев кала на дисбактериоз: не удалось определить бифидумфлору из-за массового роста протей.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови в период обострения - 1,44 мкг/мл (3% НОГ), 2,28 мкг/мл (4% НОГ). Концентрация общего IgE - 105 нг/л.

Из приведенного примера видно, что при данном варианте заболевания наблюдается повышенная концентрация в сыворотке крови IgE при незначительно повышенных уровнях ЦИК. Этот пример демонстрирует значение реактивного механизма в развитии аллергического процесса и роль наследственной предрасположенности.

Особенностью II подгруппы детей (36,7%) являлось резкое повышение у них концентрации ЦИК и повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. Все обследованные дети родились от больных родителей (в структуре заболеваний преобладали аллергические заболевания: бронхиальная астма, экзема, аллергические риниты, лекарственная аллергия). Антенатальный период развития у этих детей протекал неблагоприятно (токсикозы в период беременности), половина из женщин получала медикаментозное лечение в период беременности. Дети рано переводились на искусственное и смешанное вскармливание. В анамнезе частую ОРВИ, у всех детей имелась пищевая аллергия. У 69% боль-

них зарегистрирована лекарственная аллергия к антибиотикам, сульфаниламидным препаратам, витаминам группы В. Обследованные дети имели большую давность заболевания, очаги хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта. Дисбактериоз кишечника выявлен у всех детей данной подгруппы. Кожный процесс у них протекал тяжело с ранней трансформацией в более тяжелую стадию патологического процесса.

III подгруппу составили дети (30%), имеющие очень высокие концентрации ИИЖ, но при этом уровни IgE были ниже нормы или незначительно повышены. У большинства детей данной группы не удалось выявить аллергически отягощенной наследственности, но это были дети, ослабленные интоксургентными заболеваниями, у всех выявлена и лабораторно подтверждена лекарственная аллергия. У данной группы детей отмечались очаги хронической инфекции в органах пищеварения (хронический энтероколит, реактивный гепатит, дисбактериоз кишечника), с формированием различных видов сенсебилизации. Для иллюстрации характера клинико-иммунологических сопоставлений в данной подгруппе приводим клинический пример.

К-в Алёша, 1 год 1 месяц (история болезни № 5883), находился на лечении и обследовании в областной детской больнице с 30/XII-1983 по 4/II-1984 г. с диагнозом: истинная детская экзема, осложненная вторичной инфекцией с трансформацией в нейродермит, реактивный гепатит, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника, острый катаральный отит. Мальчик от нормально протекавшей беременности и родов. До 4 месяцев находился на естественном вскармливании, затем переведен на смешанное вскармливание. С 3 месяцев появились минимальные кожные проявления. Корочье молоко получает с 4 месяцев, с

введением прикорма процесс распространился на туловище, конечности. Пищевая аллергия на морковь, картофель, яйцо. Получал неоднократно курсы антигистаминной терапии, гормональные мази. Перенес 3 раза ОРВИ, отмечалась аллергическая реакция на пенициллин, новокаин (появление высыпаний на коже, зуд, обострение общего процесса). При поступлении в стационар состояние тяжелое. Ребенок беспокоен из-за сильного зуда. На коже лица, туловища, конечностей обильные молинушки участков, покрытых гнойными корками, микровезикулёзные высыпания, экскориации. На коже груди, в области задней поверхности шеи, локтевых сгибов — инфильтрация, лихенизация. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологии не отмечается. Живот вздут, болезненный слева по ходу кишечника. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги.

Гемограмма и общий анализ мочи без патологических изменений. Повышен уровень  $\beta$ -липопротеидов в крови — 5,59 г/л, уровень АЛТ выше нормы — 0,75 мюль/л. В иммунограмме — снижение IgA до 0,49 г/л, снижение IgM до 0,82 г/л.

В копрограмме: нейтральный жир, жирные кислоты, мыла. Посев кала на дисбактериоз: отсутствие бифидумфлоры.

В период манифестных проявлений уровень ИЖК был очень высоким — 3,64 мк/мл (3% ПЭГ), 4,98 мк/мл (4% ИЖК), концентрация общего IgE повышена незначительно — 18 кс/л. Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия к пенициллиновому ряду препаратов и новокаину (тест Шелли, РТМЛ).

В данном клиническом примере не обнаружено закономерности, прямой корреляции между выраженностью и глубиной кожной процесса и показателями IgE. Но обращает на себя внимание вовлечение других органов и систем в патологический процесс,



наличие поливалентной сенсibilизации. У больного длительно сохранялась персистенция ЦИК в кровотоке, связанная с функциональными изменениями печени и медикаментозными влияниями.

Анализ показателей концентрации ЦИК и уровня обших IgE в сыворотке крови у 14 детей с диссеминированным нейродермитом показал, что у 9 из них зарегистрированы высокие концентрации ЦИК —  $2,8 \pm 0,1$  мкг/мл (3% ПЭГ) и  $3,72 \pm 0,14$  мкг/мл (4% ПЭГ) и невысокие уровни IgE —  $16,5 \pm 2,2$  кЕ/л. У 5 детей с диссеминированным нейродермитом выявлены невысокие концентрации ЦИК в сыворотке крови —  $1,5 \pm 0,08$  мкг/мл (3% ПЭГ),  $2,34 \pm 0,15$  мкг/мл (4% ПЭГ) и высокие показатели общего IgE —  $659,55 \pm 129,7$  кЕ/л. Дети данной подгруппы имели аллергически отягощенную наследственность, большую давность заболевания, очаги хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта.

У 11 детей с себорейной экземой концентрация ЦИК в сыворотке крови ( $4,15 \pm 0,06$  мкг/мл — 3% ПЭГ; и  $5,8 \pm 0,1$  мкг/мл — 4% ПЭГ) и уровень обших IgE ( $1020,1 \pm 112,4$  кЕ/л) были очень высокими по сравнению с данными детей, имеющих другие клинические формы заболевания. В патогенезе этой клинической формы играют роль не только иммунологические механизмы, но и метаболические нарушения. Проведенные нами исследования по содержанию ЦИК в сыворотке крови у этой группы больных, с предварительным осаждением липидов, привели к снижению показателей оптической плотности при измерении ЦИК на СГ-26 в 2-3 раза. Это указывает на роль липидных медиаторов аллергии в цепи с другими показателями, составляющими самостоятельные звенья патогенеза себорейной экземы.

Н.В.Василевский (1983) выявил ряд липидных признаков и генетическое сцепление некоторых из них с атолическими забо-

леваниями. Он не обнаружил значимых коррелятивных связей между содержанием IgE и липидными признаками и выявил значительную корреляцию между содержанием IgE и отношением эфиров ХС-линолат, который считает генетическим биохимическим маркером бронхиальной астмы.

У 121 ребенка с различными клиническими формами аллергического диатеза в период манифестных проявлений проводили исследования содержания иммуноглобулинов А, М, с в составе ЦИК, учитывая, что биологическая активность иммунных комплексов и характер вызываемых ими повреждений во многом определяется природой и свойствами антител. Качественный анализ преципитата у 121 обследованного ребенка с аллергическим диатезом в периоде обострения кожного процесса показал наличие у 110 детей IgG, у 61 ребенка — IgM, у 46 детей — IgA, у 42 детей — IgA и IgM.

В контрольной группе у 61 ребенка преимущественно в составе ЦИК обнаружены IgG, у 6 детей — IgM и у 4 детей — IgA.

Частота выявления IgA-, IgM-, IgG-содержащих ЦИК у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинических форм аллергического диатеза в периоде обострения представлена в табл. 4.8. Как видно из табл. 4.8, у детей с экземой и нейродермитом в большинстве случаев в состав ЦИК входили иммуноглобулины класса А и М, по сравнению с группой здоровых детей. При анализе истории болезни 46 детей, у которых в состав ЦИК входили иммуноглобулины А, было выявлено наличие лекарственной аллергии, очагов хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте, у всех детей имел место реактивный гепатит. У этих детей наблюдалась длительная персистенция ЦИК в кровотоке, по-видимому, объясняемая тем, что антитела класса IgA

Таблица 4.8

Частота выявления IgA-, IgM-, IgG-содержащих ЦИК в сыворотке крови у детей в зависимости от клинической формы аллергического диатеза

Клиническая форма	Частота выявления иммуноглобулинов в составе ЦИК					
	A	M	G	A+M	G+M	G+A
Аллергический конституциональный дерматит	1	2	17	1	2	1
Ограниченная экзема	2	2	10	2	2	2
Диссеминированная детская экзема	11	20	42	8	20	10
Соборейная экзема	8	10	10	8	10	8
Ограниченный дерматит	4	3	7	3	3	4
Диссеминированный нейродермит	20	24	24	20	20	20
Итого	46	61	110	42	57	45

плохо взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов.

Мы зарегистрировали у всех детей этой группы снижение уровня IgA в сыворотке крови и активацию компонента C3 компонента.

Нами был обследован 51 ребенок с аллергическим диатезом преимущественно с диссеминированными формами экземы и нейродермита на содержание IgE в ЦИК. Из них у 46 детей в состав ЦИК входили IgE, у 37 детей зарегистрирована корреляция между высоким уровнем общих IgE, ЦИК —  $3,11 \pm 0,2$  мг/мл (3% ПЭГ),  $4,54 \pm 0,34$  мг/мл (4% ПЭГ) и наличием IgE-содержащих ЦИК. Выделена группа детей с диссеминированным нейродермитом (9 де-

тей), у которых на фоне невысоких концентраций IgE в сыворотке крови в состав ЦИК входили IgE, наблюдалась длительная персистенция ЦИК в кровотоке и резкое снижение функциональной активности СЗ ( $6,8 \pm 0,4$  в титрах). Для этой группы была характерна высокая заболеваемость ОРВИ, наличие очагов хронической инфекции в ЛОР-органах и органах желудочно-кишечного тракта. У наблюдаемых детей патологический процесс имел хронический рецидивирующий характер. В контрольной группе (30 детей) IgE-содержащие ЦИК не обнаружены.

В свете полученных данных становится очевидным участие иммуноглобулина E в составе ЦИК в патофизиологических механизмах развития аллергического диатеза. По мнению ряда исследователей (Brostoff e.a., 1977; Stendardi e.a., 1979; Stevens e.a., 1984), иммуноглобулин E в составе иммунных комплексов участвует в патофизиологических реакциях при ряде аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит). Выяснилось, что IgA и IgE в составе ЦИК активируют альтернативный путь комплемента и принимают участие в развитии иммунного воспаления, на что ранее указывал Ishizaka e.a. (1972).

У 22 детей с диссеминированным кожным процессом на фоне высокой концентрации ЦИК —  $3,1 \pm 0,15$  (3% ПЭГ) и  $4,3 \pm 0,2$  мг/мл (4% ПЭГ) в сыворотке крови обнаружены признаки нарушения реологических свойств крови с активацией фибринолиза и явлениями гиперкоагуляции. Результаты этих исследований подтверждают тот факт, что под воздействием ЦИК происходит активация плазминовой системы с последующим участием калликреин-кининовой системы в повреждающем действии иммунных комплексов. Последние, фиксируясь на тромбоцитах, вызывают их лизис и высвобождение больших количеств веществ, нарушающих свертыва-

ние крови и сосудистую проницаемость (Weissbarth e.a., 1979; Clarke e.a., 1979).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при аллергическом диатезе у детей в формировании иммунопатологических механизмов аллергических реакций участвуют ЦИК. Это происходит при изменении количественного состава ЦИК, формировании комплексов среднего размера, обладающих хорошей растворимостью и способностью к фиксации комплемента. Различия иммуноглобулинового состава ЦИК определяют активацию системы комплемента по альтернативному или классическому пути и особенности активации системы коагуляции. В процессе элиминации комплексов образуется ряд медиаторов, основная роль которых заключается в фагоцитозе ЦИК, но при неадекватности общего адаптационного процесса образование медиаторов становится чрезмерным и они оказывают повреждающее действие.

Так как реализация механизма повреждения базальных мембран клеток происходит через активацию системы комплемента по классическому или альтернативному пути, данные обстоятельства побудили нас изучить общие закономерности активации системы комплемента и его компонентов C1, C2, C3, C4, C5.

## ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ

Известно, что система комплемента представляет собой сложную эффекторную систему, участвующую в иммунорегуляции, в механизмах воспаления, процессах свертывания крови. Установлено, что комплемент взаимодействует со многими факторами и системами: антигенами, ферментами, кининами, факторами свертывания и фибринолиза, тромбоцитами, макрофагами, лимфоцитами и обеспечивает интегральность организма (Иванов А.А., 1977; Кашкин К.П. и соавт., 1981; Füst e.a., 1978/79; Nydegger e.a., 1983).

Данные об участии комплемента в аллергическом процессе побудили нас изучить общие закономерности активации системы комплемента и его 5 первых ключевых компонентов.

Показатели общей комплементарной активности отдельных компонентов комплемента при аллергических заболеваниях изучены недостаточно. При аллергическом диатезе малоинформативны показатели общего комплементарного профиля, в связи с этим определение функциональной активности пяти первых ключевых компонентов комплемента имеет диагностическую значимость.

У 71 здорового ребенка в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет в качестве контроля были проведены исследования по определению гемолитической активности первых пяти компонентов комплемента (C1-C5) и общей комплементарной активности комплемента микрометодом. Полученные данные по содержанию компонентов комплемента у здоровых детей отражены в табл.5.1. Анализ результатов проведенных исследований не выявил зависи-



Уровень функциональной активности системы комплемента  
у здоровых детей (в титрах  $M \pm m$ )

Возраст	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	Средн.
От 2 мес. до 1 года	$n$ $M \pm m$	II $52,0 \pm 1,4$ $P_0 > 0,05$	II $48,5 \pm 2,2$ $P_0 > 0,05$	II $50,0 \pm 1,4$ $P_0 > 0,05$	II $53,0 \pm 2,0$ $P_0 > 0,05$	II $50,1 \pm 2,1$ $P_0 > 0,05$	II $39,1 \pm 1,0$ $P_0 > 0,05$
От 1 г. 1 мес. до 2-х лет	$n$ $M \pm m$	23 $50,4 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	23 $49,6 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$	23 $51,0 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	23 $52,4 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$	23 $50,2 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	23 $38,6 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$
От 2 лет 1 мес. до 3 лет	$n$ $M \pm m$	32 $51,8 \pm 1,8$ $P_2 > 0,05$	32 $49,0 \pm 1,6$ $P_2 > 0,05$	32 $50,4 \pm 2,2$ $P_2 > 0,05$	32 $52,0 \pm 2,0$ $P_2 > 0,05$	32 $50,2 \pm 2,0$ $P_2 > 0,05$	32 $39,0 \pm 1,8$ $P_2 > 0,05$

Примечания:  $P_0$  - достоверность различий показателей у здоровых детей в возрасте от 2-х мес. до 1 года и от 1 года 1 мес. до 2-х лет;

$P_1$  - достоверность различий показателей у здоровых детей в возрасте от 1 года 1 мес. до 2-х лет и от 2 лет 1 мес. до 3-х лет;

$P_2$  - достоверность различий показателей у здоровых детей в возрасте от 2-х мес. до 1 года и от 2-х лет 1 мес. до 3-х лет.

мости от пола во всех возрастных группах здоровых детей, а также возрастную зависимость. Это дало возможность объединить детей в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет в одну группу и анализировать полученные результаты у основной группы наблюдавшихся детей без учета их возраста и пола.

По данным авторов метода, который мы использовали в определении активности компонентов комплемента, не выявлены различия в уровне комплемента и его факторов в сыворотке крови мужчин и женщин, а также лиц с различными группами крови (Вавилова Л.М. и соавт., 1984).

Данные, полученные нами при исследовании активности системы комплемента у здоровых детей, соответствуют данным Л.М.Вавиловой (1984) —  $C1 - 50,4 \pm 3,6$ ;  $C2 - 48,3 \pm 2,8$ ;  $C3 - 51,2 \pm 4,7$ ;  $C4 - 52,3 \pm 5,1$ ;  $C5 - 49,6 \pm 3,8$ ; общая комплементарная активность —  $C' - 37,4 \pm 2,6$  (в титрах).

Нами проведено определение уровня общей гемолитической активности системы комплемента и пяти первых компонентов комплемента у 130 детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза в манифестную фазу процесса. Первоначальную статистическую обработку материала проводили с учетом всех полученных данных для каждой клинической формы аллергического диатеза с целью выявления общих закономерностей. Результаты представлены в табл.5.2.

При анализе данных мы могли отметить определенные закономерности. Как видно из табл.5.2, в период обострения аллергического конституционального дерматита (минимальные кожные проявления) общий комплементарный профиль ( $C'$ ) был снижен незначительно по сравнению с нормативными показателями ( $p > 0,05$ ). Функциональная активность  $C1$ ,  $C2$ ,  $C3$ ,  $C5$  достовер-

Уровень функциональной активности системы комплемента в манифестной фазе патологического процесса в зависимости от клинической формы и распространенности кожного процесса у детей с аллергическим диатезом

Клиническая форма	Стат. показ.	C общ.	C1	C2	C3	C4	C5
I	2	3	4	5	6	7	8
Аллергический конституциональный дерматит	$n$ $M \pm m$	21 34,3 $\pm$ 1,8 $p_0 > 0,05$	21 45,3 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$	21 42,2 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$	21 44,6 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$	21 61,0 $\pm$ 2,2 $p_0 < 0,005$	21 45,2 $\pm$ 1,4 $p_0 < 0,05$
Истинная детская экзема - ограниченная	$n$ $M \pm m$	12 16,1 $\pm$ 1,4 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	12 21,5 $\pm$ 1,6 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	12 22,5 $\pm$ 1,7 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	12 18,8 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	12 21,5 $\pm$ 1,6 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	12 20,8 $\pm$ 1,5 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
- диссеминированная	$n$ $M \pm m$	48 9,0 $\pm$ 0,5 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	48 9,9 $\pm$ 0,8 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	48 9,06 $\pm$ 0,7 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	48 7,5 $\pm$ 0,65 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	48 10,5 $\pm$ 0,9 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	48 7,3 $\pm$ 0,9 $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

I	2	3	4	5	6	7	8
Соборейная эксима	$n$ $M \pm m$	II $9,0 \pm 0,5$ $p_0 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	II $42,2 \pm 0,3$ $p_0 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	II $36,7 \pm 0,3$ $p_0 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	II $8,5 \pm 0,9$ $p_0 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	II $45,3 \pm 0,3$ $p_0 < 0,005$ $p_3 < 0,001$	II $9,1 \pm 0,75$ $p_0 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Нейродермит - ограниченный	$n$ $M \pm m$	II $7,15 \pm 0,13$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	II $8,0 \pm 0,2$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	II $8,4 \pm 0,35$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	II $7,5 \pm 0,12$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	II $8,0 \pm 0,4$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	II $7,25 \pm 0,13$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

I	2	3	4	5	6	7	8
- диссеминиро- ванный	$n$	27	27	27	27	27	27
	$M \pm m$	$6,1 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,52$	$7,2 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$
		$p_0 < 0,001$	$p_0 < 0,001$	$p_0 < 0,001$	$p_0 < 0,001$	$p_0 < 0,001$	$p_0 < 0,001$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
		$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$
		$p_3 < 0,001$	$p_3 < 0,005$	$p_3 < 0,01$	$p_3 > 0,05$	$p_3 < 0,002$	$p_3 > 0,05$
		$p_4 < 0,01$	$p_4 > 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,01$	$p_4 > 0,05$	$p_4 < 0,005$
		$p_5 < 0,001$	$p_5 < 0,001$	$p_5 < 0,001$	$p_5 < 0,05$	$p_5 < 0,001$	$p_5 < 0,001$

- Примечания:  $p_0$  - достоверность различия показателей с группой здоровых детей соответствующего возраста;
- $p_1$  - достоверность различия показателей с группой детей с аллергическим конституциональным дерматитом;
- $p_2$  - достоверность различия с группой детей с ограниченной экземой;
- $p_3$  - достоверность различия показателей с группой детей с диссеминированной детской экземой;
- $p_4$  - достоверность различия показателей с группой детей с ограниченным нейродермитом;
- $p_5$  - достоверность различия показателей с группой детей с себорейной экземой.

но снижена ( $p_0 < 0,005$ ). Отмечалась тенденция к повышению функциональной активности компонента C4. Это повышение было достоверно по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,005$ ).

При диссеминированном экзематозном процессе уровень общей функциональной активности системы комплемента и периферии 5 компонентов был достоверно еще более значительно снижен ( $p < 0,001$ ).

При ограниченной экземе снижение изучаемых показателей было менее выражено, чем при диссеминированном процессе ( $p < 0,001$ ). Отмечалась достоверность различия показателей по сравнению со здоровой группой детей ( $p_0 < 0,001$ ).

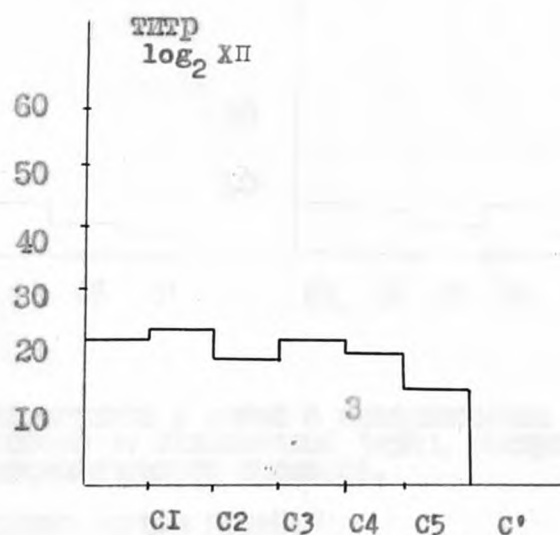
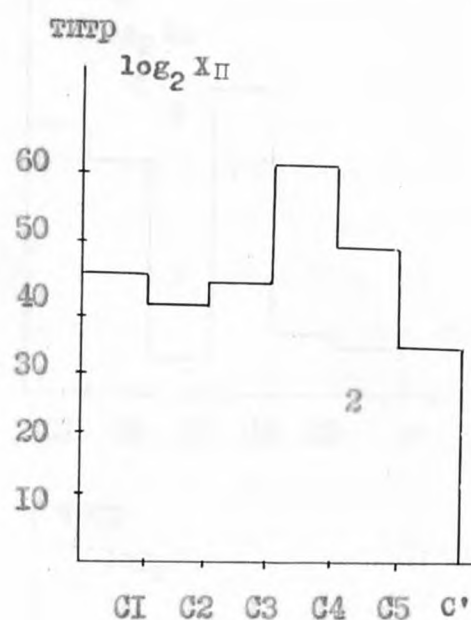
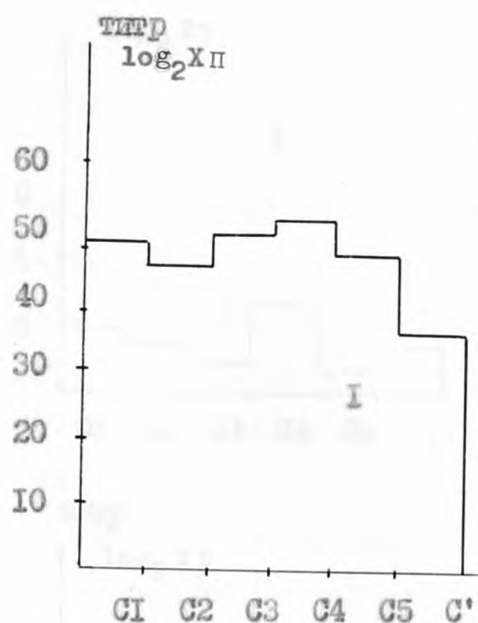
При себорейной экземе уровень функциональной активности комплемента достоверно отличался от данных контрольной группы ( $p_0 < 0,001$ ). Показатели активности общего комплементарного профиля, C3 и C5 не отличались от таковых при истинной детской экземе ( $p_3 > 0,05$ ).

Уровень общей функциональной активности системы комплемента C' и C1, C2, C3, C4 при диссеминированном нейродермите у детей имел явную тенденцию к снижению по сравнению с показателями у детей с истинной детской экземой ( $p_3 < 0,001$ ),  $p_3 < 0,005$ ,  $p_3 < 0,01$ ,  $p_3 < 0,002$ ). Показатели C3 и C5 достоверно не отличались от таковых при диссеминированной детской экземе ( $p_3 > 0,05$ ,  $p_3 > 0,05$ ).

Обращала внимание зависимость изучаемых показателей от тяжести поражения: при ограниченном кожном процессе у детей с детской экземой, они достоверно значимо отличались от показателей, полученных у детей при диссеминированном процессе ( $p_2 < 0,001$ ).

На рис.5.1 схематически представлены комплементограм-





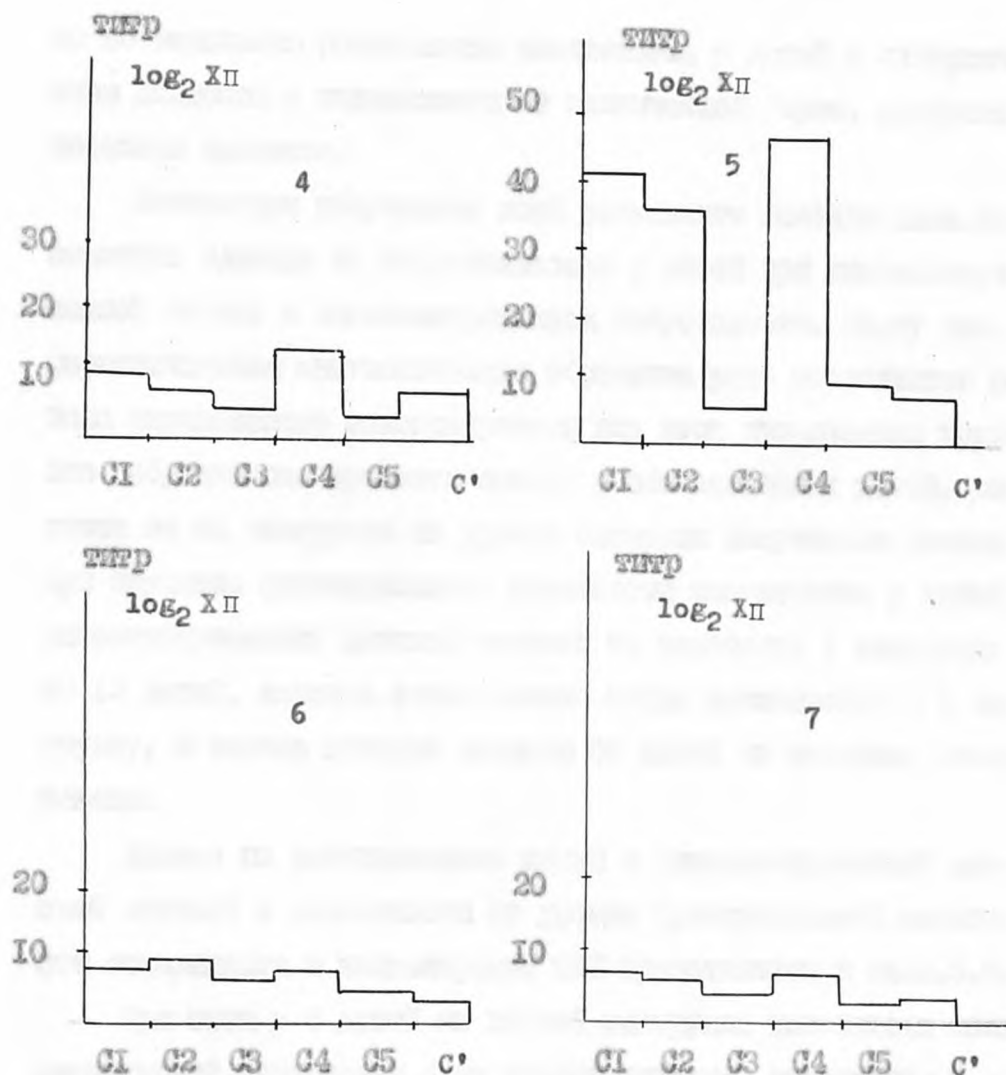


Рис. 5.1. Комплементограммы у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности патологического процесса.

- 1 - здоровая группа детей;
- 2 - аллергический конституциональный дерматит;
- 3 - ограниченная экзема;
- 4 - диссеминированная детская экзема;
- 5 - себорейная экзема;
- 6 - ограниченный нейродермит;
- 7 - диссеминированный нейродермит.

ны по отдельным компонентам комплемента у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности процесса.

Анализируя полученные нами результаты исследования, мы отметили большую их вариабельность у детей при диссеминированной экземе и диссеминированном нейродермите. Между тем, первоначальная статистическая обработка ряда результатов выявила определенные закономерности для этих клинических групп. Это побудило нас провести анализ у обследованных детей, разделив их на подгруппы по уровню снижения полученных данных. При изучении функциональной активности комплемента у детей с диссеминированной детской экземой мы выделили: I подгруппу из 12 детей, имевших очень низкие титры комплемента и II подгруппу, в состав которой входило 36 детей со средними показателями.

Данные по распределению детей с диссеминированной детской экземой в зависимости от уровня функциональной активности комплемента и концентрации ЦИК представлены в табл. 5.3.

При этом у 5 детей из первой подгруппы показатели комплементарной активности были крайне низкими, составляя  $-0, -1$ .

Тщательно проанализировав клинические особенности течения патологического процесса у детей I подгруппы, мы выявили, что у них наблюдалось тяжелое течение заболевания с частыми рецидивами, в анамнезе у них имелись частые ОРВИ. У 9 детей в момент обследования наблюдались признаки ОРВИ и бронхита. У этих детей зарегистрирована поливалентная сенсибилизация и лабораторно подтверждена лекарственная аллергия, диагностирован реактивный гепатит, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника. Дети, составившие эту подгруппу (I), имели вы-

Таблица 5.3

Распределение детей с диссеминированной детской экземой в зависимости от уровня функциональной активности комплемента (C1-C5) и концентрации ЦИК

Ц И К

Под-группы	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	C общ.	ЦИК 3% мг/мл	ЦИК 4% мг/мл
I под-группа	$n$ $M \pm m$	12 2,7 $\pm$ 0,1 $p < 0,001$	12 2,9 $\pm$ 0,1 $p < 0,001$	12 4,0 $\pm$ 0,13 $p < 0,001$	12 3,1 $\pm$ 0,21 $p < 0,001$	12 4,5 $\pm$ 0,2 $p < 0,001$	12 2,3 $\pm$ 0,2 $p < 0,001$	12 3,54 $\pm$ 0,25 $p < 0,001$	12 5,0 $\pm$ 0,13 $p < 0,001$
II под-группа	$n$ $M \pm m$	36 11,5 $\pm$ 0,7 $p < 0,001$	36 11,0 $\pm$ 0,8 $p < 0,001$	36 7,8 $\pm$ 0,7 $p < 0,001$	36 11,5 $\pm$ 0,8 $p < 0,001$	36 8,1 $\pm$ 0,8 $p < 0,001$	36 8,7 $\pm$ 0,4 $p < 0,001$	36 3,0 $\pm$ 0,1 $p < 0,001$	36 4,15 $\pm$ 0,22 $p < 0,001$
Вся группа	$n$ $M \pm m$	48 9,9 $\pm$ 0,8 $p < 0,001$	48 9,06 $\pm$ 0,7 $p < 0,001$	48 7,5 $\pm$ 0,65 $p < 0,001$	48 10,5 $\pm$ 0,9 $p < 0,001$	48 7,3 $\pm$ 0,9 $p < 0,001$	48 9,0 $\pm$ 0,5 $p < 0,001$	48 3,03 $\pm$ 0,12 $p < 0,001$	48 4,6 $\pm$ 0,17 $p < 0,001$

Примечание:  $p$  - достоверность различия показателей с контрольной группой.

сокие концентрации ЦИК, уровни общего IgE в сыворотке крови (подгруппа II, табл.4.6, глава 4).

Для иллюстрации характера клинико-иммунологических сопоставлений в данной подгруппе приводим клинический пример.

К-в Данил, 1 год (история болезни № 5838), находился на обследовании и лечении в областной детской больнице с 30.12.1983 г. по 1.02.1984 г. с диагнозом: аллергический диатез, диссеминированная истинная детская экзема, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника, поливалентная аллергия, ОРВИ. Ребенок от второй беременности, срочник родов. У матери лекарственная аллергия на антибиотики. У бабушки — крапивница на бытовые аллергены. Масса ребенка при рождении — 4000 г, длина тела — 51 см, находится на грудном вскармливании. В 1 месяц у ребенка на коже лица, щек появились участки гиперемии. В последующие месяцы кожный процесс распространился по всему телу, что мать связывает с применением лекарственных препаратов, которые ребенок получал в период лечения ОРВИ. В течение года ребенок неоднократно болел ОРВИ, зафиксирована пищевая аллергия на молоко, рыбу, картофель. Мальчик лечился амбулаторно. Получал многократные курсы антигистаминных препаратов. В стационар поступил в тяжелом состоянии с признаками ОРВИ. Беспокоен, выражен кожный зуд. Кожный процесс носит распространенный характер: гиперемия, обильные эрозий и мокнущих участков на коже лица, шеи и конечностей, пятнистые и микровезикулярные высыпания на груди и спине. Гиперемия зева, влажный кашель. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы отклонений нет. Живот вздут, болезненный при пальпации слева по ходу кишечника. Печень выступает на 2 см, край плотный. Стул неустойчивый, со слизью.

Гемограмма: эритроциты -  $3,5 \cdot 10^{12}$  г/л, гемоглобин - 132 г/л, цветовой показатель - 1, лейкоциты  $10,8 \cdot 10^9$ . Эозинофилы - 3%. Палочкоядерные нейтрофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 22%, лимфоциты - 65%, моноциты - 9%, СОЭ - 26 мм/час. Общий анализ мочи без патологии.

Копрограмма: в большом количестве мышечные волокна, неперевариваемая клетчатка (++), нейтральный жир - 1-2 в поле зрения, внутриклеточный крахмал. Посев кала на дисбактериоз: снижено общее количество кишечной палочки - 66 млн./г, повышено количество лактозо-негативных энтеробактерий - 27% и кокковой флоры более 50%, снижено содержание бифидумфлоры  $10^7$ .

Иммунограмма: IgA - 0,74 г/л, IgM - 1,34 г/л, IgG - 9,62 г/л. Концентрация ЦИК в сыворотке крови в период обострения - 3,84 мг/мл (3% ПЭГ), 5,46 мг/мл (4% ПЭГ). В состав ЦИК входили иммуноглобулины A, M, G и E. Концентрация общего IgE - 112 ке/л. Уровень общей функциональной активности компонента C' - 1, C1 - 1, C2 - 1, C3 - 2, C4 - 1, C5 - 1.

Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия к амидопирину, ампициллину, линкомицину (тест Шелли, ГТМЛ).

Из приведенного примера следует, что у данного ребенка отмечались глубокие изменения в иммунологическом статусе. Гипокомplementемия объясняется отсутствием динамического равновесия в синтезе и потреблении компонента. Высокая концентрация ЦИК в сыворотке крови способствовала активации компонента по классическому и альтернативному пути с нарушением адекватности условий в потреблении компонента в процессе элиминации ЦИК. Каскадный процесс активации компонента приобретает в данных условиях неконтролируемый характер. Вероятно, низкий уровень основных компонентов компонента C1-C5 также



связан с вовлечением в патологический процесс печени и кишечника, где происходит их синтез. Лекарственная аллергия, фармакологическая загруженность рецепторов усугубляют наблюдаемую гипокомплементемию у ребенка.

При диссеминированном нейродермите мы выделили также 2 подгруппы детей. В I подгруппу вошли 10 детей с низкими титрами комплемента и во II подгруппу — 17 детей со средними титрами. Данные по распределению детей с диссеминированным нейродермитом в зависимости от уровня функциональной активности системы комплемента и ЦИК представлены в табл. 5.4.

I подгруппу составили дети, имевшие длительный период указанного заболевания, с частыми рецидивами, неблагоприятным преморбидным фоном, отягощенной наследственностью. Эти дети плохо поддавались комплексной терапии, неоднократно находились на стационарном лечении. При лабораторном обследовании у них выявлены изменения в иммунологическом статусе. У этих детей отмечалась стойкая, продолжительная гипокомплементемия.

При нейродермите в результате длительного течения заболевания, наличия очагов хронической инфекции, функциональных изменений в печени отмечалось истощение систем, регулирующих метаболизм комплемента, и наблюдалось угнетение фагоцитарной функции РЭС при блокаде  $C_3b$ -,  $C_4b$ -рецепторов метаболитами. У детей с диссеминированным нейродермитом стойкая, длительная гипокомплементемия коррелировала с продолжительной персистенцией ЦИК в кровотоке. Возможное отложение ИК в тканях (в коже), реализуемое с помощью комплемента при его дефиците в сыворотке крови, можно объяснить функциональными расстройствами в системе комплемента. Можно предполагать, что

Распределение детей с диссеминированным нейродермитом в зависимости  
от уровня функциональной активности системы комплемента и концентрации  
Ц И К

Под- группы	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	C общ.	ЦИК 3% мг/мл	ЦИК 4% мг/мл
I под- группа	$n$ $M \pm m$	10 $3,0 \pm 0,3$ $p < 0,001$	10 $3,0 \pm 0,3$ $p < 0,001$	10 $3,0 \pm 0,3$ $p < 0,001$	10 $3,4 \pm 0,2$ $p < 0,001$	10 $3,4 \pm 0,2$ $p < 0,001$	10 $2,8 \pm 0,11$ $p < 0,001$	10 $2,84 \pm 0,12$ $p < 0,001$	10 $3,78 \pm 0,2$ $p < 0,001$
II под- группа	$n$ $M \pm m$	17 $10,2 \pm 0,4$ $p < 0,001$	17 $7,8 \pm 0,61$ $p < 0,001$	17 $8,2 \pm 0,72$ $p < 0,001$	17 $10,2 \pm 0,52$ $p < 0,001$	17 $8,0 \pm 0,56$ $p < 0,001$	17 $7,4 \pm 0,54$ $p < 0,001$	17 $2,6 \pm 0,2$ $p < 0,001$	17 $3,5 \pm 0,12$ $p < 0,001$
Вся группа	$n$ $M \pm m$	27 $7,2 \pm 0,4$ $p < 0,001$	27 $6,8 \pm 0,6$ $p < 0,001$	27 $6,2 \pm 0,52$ $p < 0,001$	27 $7,2 \pm 0,4$ $p < 0,001$	27 $6,0 \pm 0,4$ $p < 0,001$	27 $6,1 \pm 0,4$ $p < 0,001$	27 $2,65 \pm 0,15$ $p < 0,001$	27 $3,64 \pm 0,16$ $p < 0,001$

116

Примечание: p - достоверность различия показателей с контрольной группой.

небольшого количества комплемента было достаточно для запуска патологической реакции, но недостаточно для элиминации ЦИК.

При выраженном кожном процессе и массовой шугерии у 18 детей достоверно установлено ( $p < 0,005$ ) понижение уровня общей комплементарной активности ( $C' - 30,2 \pm 2,1$ ) в начальном периоде обострения патологического процесса, а в дальнейшем отмечалось снижение общей функциональной активности ( $C' - 30,2 \pm 2,2$ ) и компонентов C1-C5.

В настоящее время представлено большое количество данных, свидетельствующих о тесном взаимодействии с системой гемостаза компонентов комплемента (Иванов А.А., 1977; Cooper e.a., 1980; Wetsel e.a., 1982; Sundsmo e.a., 1983). В результате активации комплемента образуется ряд промежуточных продуктов, влияющих на свертывание крови и фибринолиз. Активированный комплемент, помимо этого, вызывает агрегацию тромбоцитов, что способствует исключению из кровообращения места воздействия антигена (Osvath, 1983).

С вышеизложенными фактами согласуются выявленные нами у 22 обследованных детей с диссеминированными формами экземы и нейродермита признаки гиперкоагуляции, нарушения фибринолиза наряду со снижением функциональной активности C3 компонента комплемента, вследствие его потребления.

Антигены классов M,  $C_1$ ,  $C_3$  обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать активацию классического пути комплемента. Это способствует созданию условий для деградаци и солубилизации ЦИК. McPhaden e.a. (1982) указывает на возможность повышенного синтеза компонентов C2, C3, C4, C5, фактора В, пропердина, C3a-инактиватора, ВИН моноцитами че-

ловека в присутствии комплексов АГ-АТ. В процессе активации комплементарной системы освобождаются продукты с выраженным биологическим эффектом, лизосомальные ферменты, участвующие в аллергическом воспалении и повреждении тканей.

В контексте приведенных выше положений приобретает значение факт ингибирующего воздействия ЦИК на систему комплемента, которое может регулировать течение аллергического воспаления при аллергическом диатезе.

Учитывая, что существует связь между концентрацией ЦИК и титром комплемента в крови (Иванов А.А., 1977; Стручков П.В. и соавт., 1983; Genin e.a., 1983), мы провели корреляционный анализ содержания указанных показателей в крови обследованных детей. Данные представлены в табл.5.5.

Таблица 5.5

Коэффициенты парной корреляции ( $r$ ) при различных клинических формах аллергического диатеза в периоде манифестных проявлений

Клинические формы	Стат. показ.	ЦИК- $C'$ (3%)	ЦИК- $C'$ (4%)	ЦИК-СЗ (3%)	ЦИК-СЗ (4%)
Аллергический конституциональный дерматит	n	21	21	21	21
	r	-0,14	-0,1	-	-
	p	< 0,01	< 0,01		
Диссеминированная петтиная экзема	n	43	43	43	43
	r	-0,32	-0,28	-0,36	-0,43
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Диссеминированный нейродермит	n	27	27	27	27
	r	-0,56	-0,47	-0,39	-0,42
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05

Как видно из табл. 5.5, при диссеминированной истинной латентной болезни отмечается средней силы обратная корреляционная зависимость между ЦИК-С' ( $r=-0,32$ ;  $r=-0,28$ ) и ЦИК-СЗ ( $r=-0,36$ ;  $r=-0,48$ ). При диссеминированном нейродермите связь ЦИК и С' соответственно —  $r=-0,56$ ;  $r=-0,47$  и на протяжении уровня сохраняется связь ЦИК-СЗ ( $r=-0,39$ ;  $r=-0,42$ ).

При аллергическом конституциональном дерматите мы обнаружили значительное ослабление связей ЦИК-С' ( $r=-0,14$ ;  $r=-0,1$ ) и отсутствие связей ЦИК и СЗ.

Таким образом, между ЦИК и С' и СЗ существует динамическая корреляционная связь, сила которой изменяется по мере перехода процесса из одной стадии в другую. Указанные данные свидетельствуют о потреблении комплемента при аллергическом дерматозе и участии иммунокомплексных механизмов в развитии аллергического воспаления.

В медикобиологических исследованиях немаловажное значение занимает изучение взаимосвязи между числовыми показателями и признаками, когда один из них имеет качественное, а другой — количественное варьирование.

Мы провели би-серийную корреляцию по пунктам (Бернштейн А., 1968), сопоставляя числовое значение количественного содержания ЦИК, функциональной активности комплемента с наличием или отсутствием интересующего нас признака, вычисляли критерий вероятности, который находили по таблице Стьюдента. Если критерий вероятности ( $t$ )  $< 0,05$ , мы считали достоверной корреляционную связь между изучаемым показателем и признаком.

При проведении факториального анализа учитывалось несколько признаков, которые могли оказать влияние на изменение концентрации ЦИК и функциональной активности системы





I	2	3	4	5	6	7	8	9
Количество при- чинно-значимых факторов в раз- витии аллерги- ческого диабе- за	A	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Лечение гормо- нальными пре- паратами	A	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	B	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	C	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Наличие оча- гов хрониче- ской инфекции	A	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Наличие ле- карственной аллергии	A	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Тяжесть состояния	A	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: A — аллергический конституциональный дерматит;  
B — диссеминированная истинная экзема;  
C — диссеминированный нейродермит.

Анализ корреляционной взаимосвязи между ЦИК, компонентами комплемента и признаками, включенными в обработку, установил существование достоверной зависимости, причем в большей степени при диссеминированной истинной экземе и диссеминированном нейродермите, чем при аллергическом конституциональном дерматите и подтвердил влияние ряда факторов на уровни изучаемых показателей.

На сегодняшний день вопрос причинно-следственных отношений активности системы комплемента и этиологии заболевания изучен явно недостаточно, неясно, что является первичным, дефект в комплементарной системе, который ведет к развитию заболевания, или изучаемая патология сама приводит к поточению активности отдельных компонентов комплемента. Чтобы ответить на этот вопрос, с целью выявления возможных генетически детерминированных нарушений в обмене, синтезе комплемента у обследованных нами детей, мы исследовали функциональную активность комплемента, его основных компонентов у 63 родителей; из них матерей было 55, отцов — 8, обоих родителей — 8.

Все обследованные родители не имели признаков инфекционных заболеваний в момент обследования. Анализируя результаты аллергологического анамнеза, установили, что все родители имели различные аллергические заболевания (экзема, нейродермит, бронхиальная астма, лекарственная аллергия, аллергический ринит, поллинозы). У 16 из них зарегистрирован активный аллергический процесс на коже в момент их обследования. У 22 родителей наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта, 7 из них часто болели ОРВИ.

При определении уровня функциональной активности комплемента C1-C5 у 11 родителей с аллергическими заболеваниями отмечалась тенденция к повышению активности C4 компонента комплемента. Корреляционный анализ основных показателей у родителей показал прямую связь между уровнем активности C4 и частотой аллергических заболеваний у родителей, дети которых страдают аллергическим диатезом ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ). Отмечалась средняя положительная связь ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ) между показателями C4 у родителей и детей. Установлена прямая корреляци-

Таблица 5.7

Показатели активности комплемента у родителей в соответствии с клинической формой аллергического диатеза у их детей

Клинические формы у детей	C1			C2			C3			C4			C5			C общ.		
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑
<b>М а т е р и</b>																		
- аллергический конституциональный дерматит	10	-	-	10	-	-	10	-	-	6	-	4	10	-	-	10	-	-
- истинная детская экзема	24	-	-	24	-	-	18	6	-	22	-	2	20	4	-	20	4	-
- себорейная экзема	10	-	-	10	-	-	8	2	-	9	-	1	8	2	-	10	-	-
- нейродермит	11	-	-	11	-	-	8	3	-	11	-	-	10	1	-	9	2	-
<b>О т ц ы</b>																		
- аллергический конституциональный дерматит	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-
- истинная детская экзема	4	-	-	4	-	-	2	2	-	1	-	3	2	2	-	3	1	-
- себорейная экзема	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- нейродермит	3	-	-	3	-	-	2	1	-	3	-	-	3	-	-	2	1	-
Итого	63	-	-	63	-	-	49	14	-	52	-	11	54	9	-	55	8	-

Обозначение / и / - высокие или низкие показатели титра комплемента.

онная связь между снижением СЗ, частотой респираторных заболеваний у детей и их родителей. Данные положения иллюстрирует табл.5.7.

Полученные результаты подтверждают возможность наследования детьми с аллергическим диатезом дефекта в системе комплемента (дефицит СЗ и тенденция к пониженному синтезу С4). У этих детей течение аллергического кожного процесса отличалось тяжестью и длительностью. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили указаний на проведение аналогичных исследований при данной патологии.

Итак, результаты исследования функциональной активности системы комплемента во взаимосвязи с концентрацией ЦИК в сыворотке крови свидетельствуют об участии комплемента в механизмах аллергического воспаления, индукции иммунного ответа у детей с аллергическим диатезом.

## ГЛАВА 6. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИК И УРОВНЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ

Мы определили концентрацию ЦИК, качественный состав преципитата и уровень функциональной активности комплемента у наблюдаемых детей в периоде их клинического улучшения. Дети обследовались после проводимого лечения с целью выяснения степени вовлечения ЦИК в патологический процесс, взаимосвязи ЦИК с системой комплемента и роли их в механизмах развития аллергических реакций при аллергическом диатезе. Тем самым важно было установить участие изучаемых компонентов комплемента С1-С5, ЦИК в патогенезе аллергического диатеза, определить эффективность проводимой терапии, наметить дальнейшие пути оптимизации и дифференциального подхода к терапии детей.

Лечение детей было комплексным, индивидуализированным, патогенетическим, зависело от тяжести и обширности патологического процесса. Были использованы принципы этапной комплексной терапии, разработанные кафедрой детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского медицинского института (зав. кафедрой — профессор О.А.Сивявская) и сотрудниками Свердловского научно-исследовательского кожно-венерологического института под руководством д.м.н. Н.П.Тороповой.

Лечебные мероприятия предусматривали элиминацию из организма комплексов АГ-АТ, токсических метаболитов, инфузионную терапию, восстановление нарушенных функций органов пищеварения (индивидуальная элиминационная и гипосенсибилизирующая диета, промывание кишечника, эубиотики, средства, влияющие на тканевый обмен, холесекретитики, тобаки по Демьянову, нитра-

мины, инотропные препараты). Проводилась санация очагов хронической бактериальной инфекции в гепато-билиарной системе, полости рта, кишечнике, в ЛОР-органах, санация паразитарной инвазии.

Для регуляции функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы применялись седативные препараты, транквилизаторы, нейролентин. При нарушении агрегатного состояния крови, ее свертывания, назначались реополитмакин, контринал, трентал, курантил, гепарин (в соответствии с результатами гемостазиограмм).

В комплексе медикаментозной терапии включались препараты, восстанавливающие функциональное состояние клеточных мембран (АТФ, гомодез, витамин Е, оксигенотерпия). Дифференцированно проводилось наружное лечение, направленное на восстановление функций кожи.

В периоде клинического улучшения кожного процесса определялась концентрация ЦИК у 80 больных, качественный анализ преципитата проводился у 67 больных, определение IgE в составе ЦИК выполнено у 35 детей, у 74 детей исследовалась общая функциональная активность системы комплемента и первых 5 компонентов C1-C5.

В табл.6.1 представлены показатели концентрации ЦИК при аллергическом диатезе у детей в периоде клинического улучшения. Как видно из таблицы, достоверная положительная динамика ЦИК отмечена у детей во всех клинических группах, кроме детей с диссеминированным нейродермитом. При аллергическом конституциональном дерматите, ограниченной экземе, себорейной экземе, ограниченном нейродермите концентрация ЦИК в сыворотке крови практически не отличалась от показателей здоро-



Таблица 6.1

Концентрация ЦИК в сыворотке крови при аллергическом диатезе у детей в периоде клинического улучшения

Клинические формы	Стат. показатели	ЦИК (3% ИЭГ) мг/мл	ЦИК (4% ИЭГ) мг/мл
I	2	3	4
Аллергический конституциональный дерматит	n $M \pm m$ 6	10 $1,04 \pm 0,044$ 0,14 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,05$	10 $2,08 \pm 0,045$ 0,14 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,05$
Истинная детская экзема - диссеминированная	n $M \pm m$ 6	34 $1,62 \pm 0,08$ 0,48 $P_0 < 0,001$ $P_I < 0,001$	34 $2,61 \pm 0,08$ 0,45 $P_0 < 0,05$ $P_I < 0,001$
Истинная детская экзема - ограниченная	n $M \pm m$ 6	7 $1,15 \pm 0,05$ 0,14 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,001$	7 $2,19 \pm 0,04$ 0,11 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,001$
Себорейная экзема	n $M \pm m$ 6	8 $1,22 \pm 0,33$ 0,94 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,001$	8 $2,24 \pm 0,32$ 0,92 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,001$

I	2	3	4
Нейродермит ограниченный	n $M \pm m$ $\sigma$	6 1,4±0,24 0,58 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,05$	6 2,4±0,13 0,33 $P_0 > 0,05$ $P_I < 0,002$
Нейродермит дис- семинированный	n $M \pm m$ $\sigma$	15 2,31±0,21 0,81 $P_0 < 0,001$ $P_I > 0,05$	15 3,21±0,27 0,96 $P_0 < 0,002$ $P_I > 0,05$

Примечания:  $P_0$  - достоверность различия показателей с группой здоровых детей соответствующего возраста;

$P_I$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения.

ных детей. При общей тенденции к снижению большинства показателей концентрации ЦИК при распространенных формах экземы и нейродермита оставалась достоверно высокой по сравнению с контрольной группой ( $p_0 < 0,001$ ;  $p_0 < 0,05$ ;  $p_0 < 0,001$ ;  $p_0 < 0,002$ ).

При диссеминированном нейродермите концентрации ЦИК оставалась практически высокой на уровне показателей в периоде обострения процесса ( $p_I > 0,05$ ).

На рис.6.1 представлена динамика концентрации ЦИК в сыворотке крови больных в процессе лечения.

В табл.6.2 представлены данные о функциональной активности системы комплемента сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в периоде клинического улучшения. Как видно из табл.6.2, у всех обследованных детей отмечалась достовер-

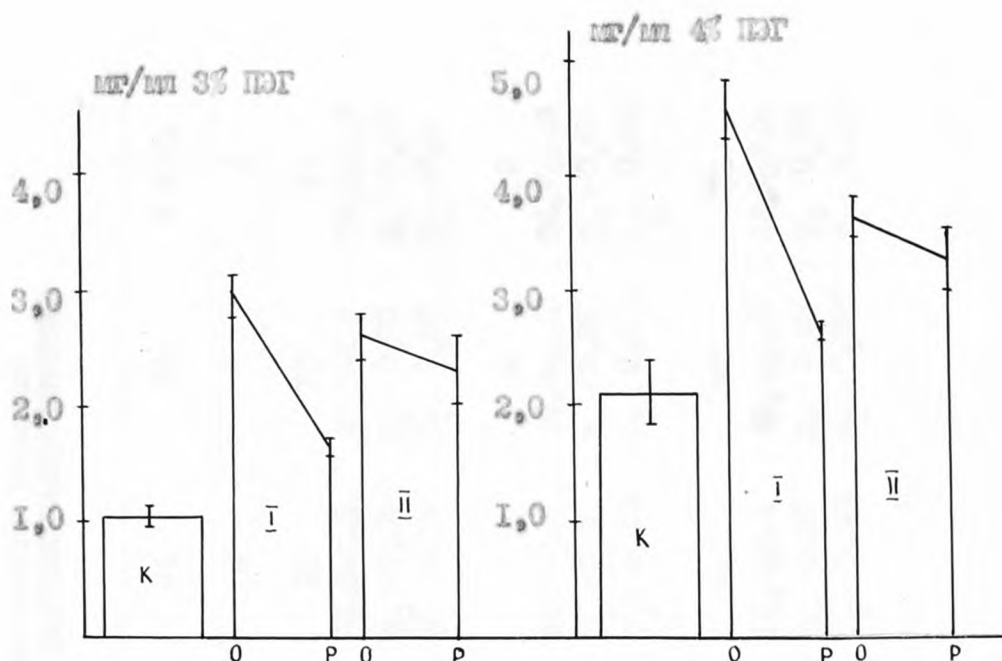


Рис.6.1. Динамика концентрации ЦИК при диссеминированной форме экземы - I; при диссеминированном нейродерматите - II; 0 - обострение, P - ремиссия, K - контрольная группа.

но положительная динамика общей функциональной активности комплемента и его компонентов C1-C5. При аллергическом конституциональном дерматите и ограниченной экземе показатели общей активности комплемента и C1, C2, C3, C5 не отличались от показателей у здоровых детей. У детей с аллергическим конституциональным дерматитом мы обнаружили достоверное снижение уровня C4 в периоде клинического улучшения, но уровень C4 не достигал нормативных значений. При диссеминированной детской экземе, себорейной экземе и ограниченном нейродерматите уровень функциональной активности C1, C4 не отличался от показателей у здоровых детей ( $p_0 > 0,05$ ), при общей тенденции к повышению показатели C2, C3, с' оставались низкими в сравнении с контрольной группой.

Таблица 6.2

Уровень функциональной активности системы комплемента в динамике патологического процесса у детей с различными формами аллергического диатеза (период ремиссии)

Клинические формы	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	C общ.
I	2	3	4	5	6	7	8
Аллергический конституцио- нальный дерматит	<i>n</i>	10	10	10	10	10	10
	$M \pm m$	$51,3 \pm 1,8$	$50,2 \pm 1,6$	$50,2 \pm 1,9$	$58,0 \pm 1,5$	$49,2 \pm 1,2$	$37,8 \pm 1,3$
		$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,005$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,002$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,01$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,05$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,05$	$p_0 > 0,05$ $p_I > 0,1$
Ограниченная экзема	<i>n</i>	6	6	6	6	6	6
	$M \pm m$	$49,2 \pm 1,6$	$43,2 \pm 1,2$	$49,8 \pm 1,3$	$50,2 \pm 1,4$	$49,8 \pm 1,3$	$36,7 \pm 1,0$
		$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$
Диссеминиро- ванная экзема	<i>n</i>	30	30	30	30	30	30
	$M \pm m$	$48,5 \pm 1,3$	$45,3 \pm 1,1$	$45,3 \pm 1,3$	$50,2 \pm 1,4$	$47,5 \pm 1,5$	$34,3 \pm 1,4$
		$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 < 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 < 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	$p_0 < 0,05$ $p_I < 0,001$

I	2	3	4	5	6	7	8
Секторная экземпляр	$n$ $M \pm m$	7 51,3 $\pm$ 1,2 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	7 37,0 $\pm$ 1,0 $p_0 < 0,001$ $p_I > 0,1$	7 18,4 $\pm$ 1,5 $p_0 < 0,001$ $p_I < 0,001$	7 50,2 $\pm$ 2,0 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,05$	7 41,1 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,002$ $p_I < 0,001$	7 31,1 $\pm$ 1,4 $p_0 < 0,005$ $p_I < 0,001$
Нейродермит ограниченный	$n$ $M \pm m$	6 48,3 $\pm$ 1,2 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	6 42,2 $\pm$ 1,4 $p_0 < 0,005$ $p_I < 0,001$	6 42,2 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$ $p_I < 0,001$	6 48,5 $\pm$ 1,9 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	6 47,8 $\pm$ 1,8 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	6 31,1 $\pm$ 2,0 $p_0 < 0,01$ $p_I < 0,001$
Нейродермит диссеминиро- ванный	$n$ $M \pm m$	15 47,8 $\pm$ 1,3 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	15 42,3 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$ $p_I < 0,001$	15 29,8 $\pm$ 1,3 $p_0 < 0,001$ $p_I < 0,001$	15 45,3 $\pm$ 1,2 $p_0 < 0,005$ $p_I < 0,001$	15 32,0 $\pm$ 1,1 $p_0 < 0,001$ $p_I < 0,001$	15 27,8 $\pm$ 1,9 $p_0 < 0,001$ $p_I < 0,001$

Примечания:  $p_0$  - достоверность различия показателей с группой здоровых детей соответствующего возраста;

$p_I$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения.

При диссеминированном нейродермите практически все показатели были достоверно ниже нормативных, кроме  $CI$ .

Характерным для распространенных форм экземы оказалось достоверное снижение показателей  $C3$  ( $p < 0,05$ ), для нейродермита и себорейной экземы  $C3$  и  $C5$  ( $p < 0,001$ ), а также стабильный низкий уровень общей функциональной активности компонента ( $p < 0,001$ ).

На рис. 6.2, 6.3, 6.4 представлена динамика уровня функциональной активности системы компонента при аллергическом конституциональном дерматите, диссеминированной истинной экземе, диссеминированном нейродермите.

Дети с диссеминированной детской экземой, составившие II и III подгруппы (табл. 4.7), у которых в периоде обострения наблюдалось резкое повышение концентрации ЦИК и уровня обших  $IgE$  в сыворотке крови или незначительное повышение уровня  $IgE$ , а также низкие показатели комплементарной активности - I подгруппа (табл. 5.3), после проведенного комплексного лечения на фоне уменьшения кожных проявлений в фазе ремиссии сохранили высокую концентрацию ЦИК в сыворотке крови -  $2,3 \pm 0,12$  мг/мл (3% ПЭГ) и  $3,13 \pm 0,15$  мг/мл (4% ПЭГ) и низкий уровень общей функциональной активности компонента -  $4 \pm 0,1$  (в титрах),  $CI$  -  $3 \pm 0,1$ ;  $C2$  -  $3 \pm 0,15$ ;  $C3$  -  $9,5 \pm 1,2$ ;  $C4$  -  $8 \pm 0$ ;  $C5$  -  $3 \pm 0$ . При этом у детей с крайне низкими показателями активности компонента - 0 - I не выявлено тенденции к их повышению в период ремиссии.

Данные свидетельствуют о длительной персистенции ЦИК в кровотоке и бесконтрольном потреблении компонента. Эти явления, вероятно, связаны с нарушением механизмов, участвующих в элиминации ЦИК, и функциональными нарушениями в системе



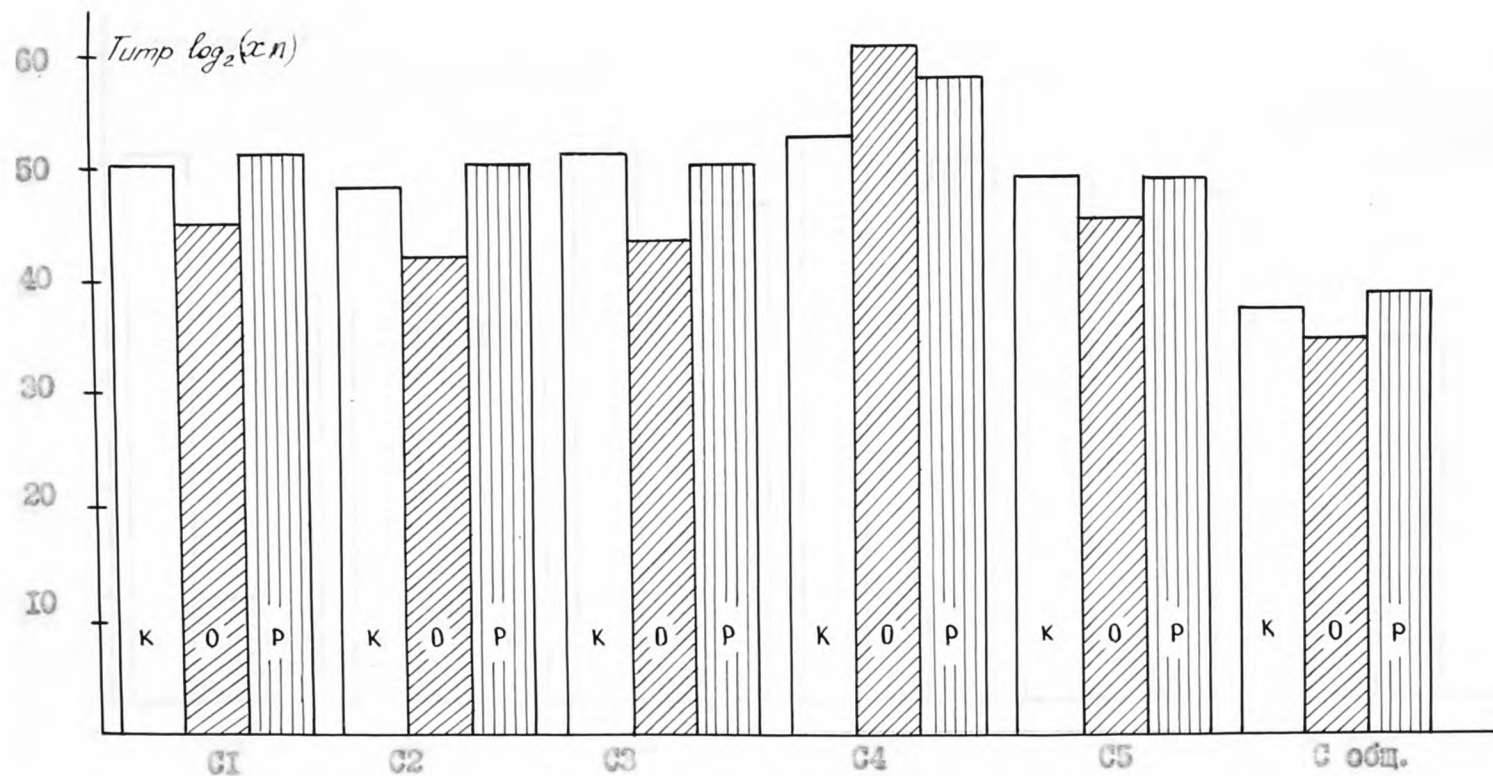


Рис.6.2. Динамика функциональной активности системы комплемента у детей с аллергическим конституциональным дерматитом

К - показатель группы здоровых детей; О - обострение; Р - ремиссия.

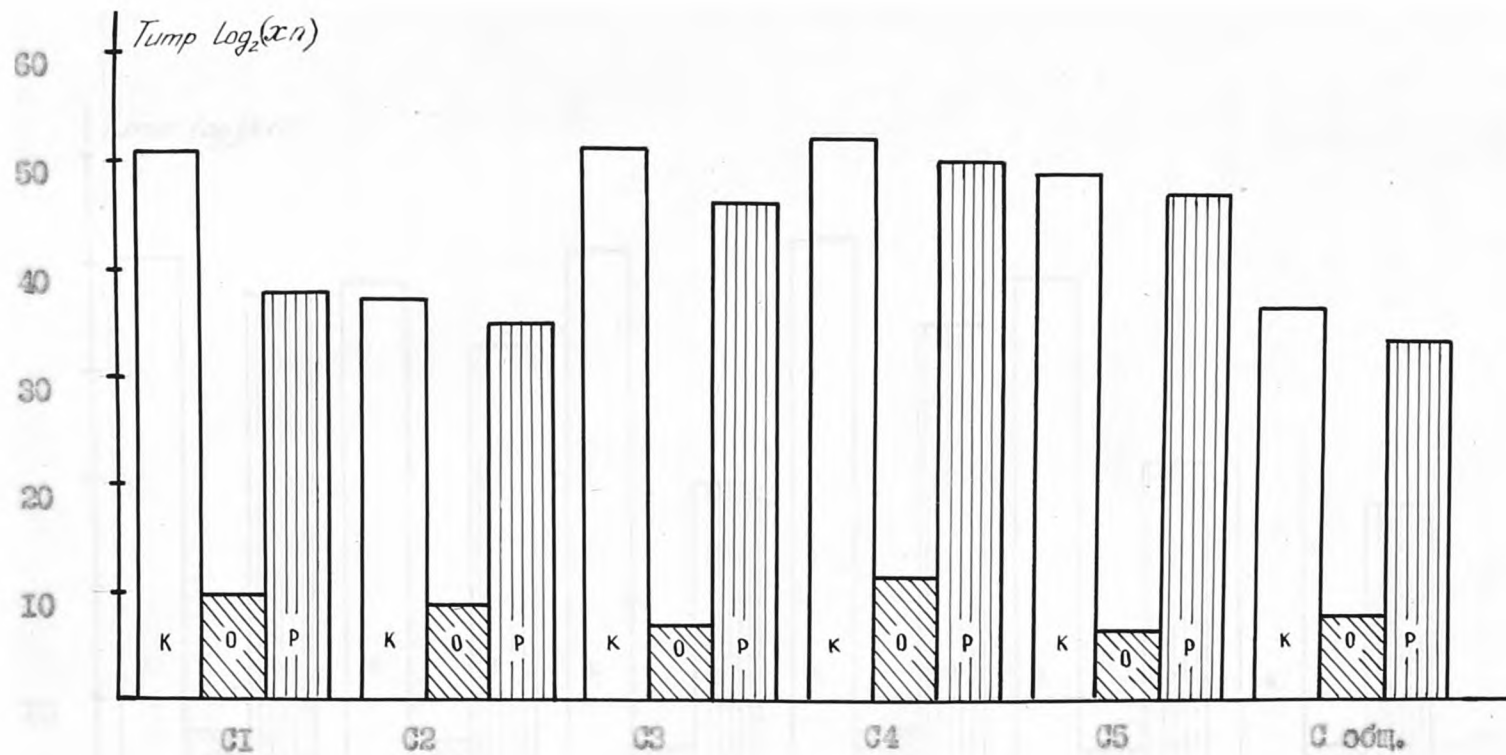


Рис.6.3. Динамика функциональной активности системы комплемента при диссеминированной детской элиземе

К - показатель группы здоровых детей; О - обострение; Р - ремиссия.

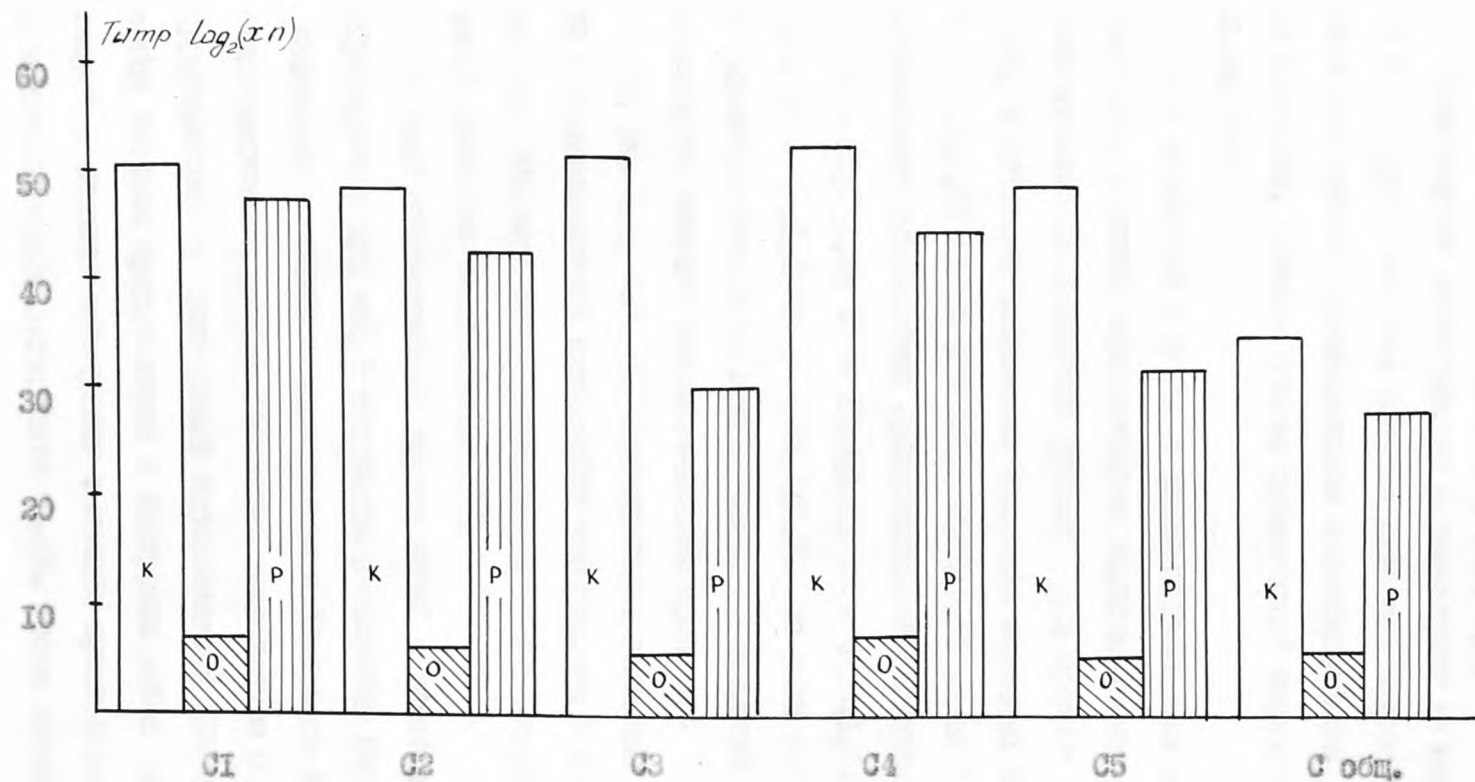


Рис.6.4. Динамика функциональной активности системы комплемента при диссеминированном нефродермите

К - показатель группы здоровых детей; О - обострение; Р - ремиссия.

комплемента. У этих детей в динамике оставался прежним качественный состав ЦИК —  $IgA$ ,  $IgM$ ,  $IgG$ ,  $IgE$ .

Характерной особенностью клинического течения у детей II и III подгрупп являлась большая давность заболевания, с частыми рецидивами, поливалентная сенсибилизация, лекарственная аллергия, наличие очагов хронической инфекции в органах пищеварения.

В I подгруппе у детей с диссеминированным экзематозным процессом, имевших первоначально незначительное повышение концентрации ЦИК и высокие уровни  $IgE$  и средние титры комплемента, в динамике наблюдения отмечено снижение концентрации ЦИК —  $1,1 \pm 0,02$  мг/мл (3% ПНГ),  $2,32 \pm 0,02$  мг/мл (4% ПНГ) и нормализация показателей функциональной активности комплемента:  $C1 - 50,2 \pm 1,0$ ;  $C2 - 47,4 \pm 1,1$ ;  $C3 - 47,8 \pm 1,2$ ;  $C4 - 51,1 \pm 1,2$ ;  $C5 - 49,6 \pm 1,4$ ;  $C' - 36,8 \pm 1,2$ . Эти дети обладали хорошей реактивностью и не имели очагов хронической инфекции, отягощающих течение патологического процесса.

На рис. 6.5, 6.6, 6.7 представлена динамика концентрации ЦИК и функциональной активности комплемента в описанных подгруппах. Динамика титра комплемента во всех группах была обратной динамике концентрации ЦИК.

У всей обследованной группы детей с диссеминированным нейродермитом при общей тенденции к снижению концентрации ЦИК и повышению активности комплемента наблюдалась стойкая гипоккомплементемия с резким снижением компонентов  $C3$  и  $C5$ , что коррелировало с длительной персистенцией ЦИК в кровотоке. Особый интерес представляет I подгруппа детей (табл. 5.4), у которых в периоде обострения выявлены крайне низкие показатели комплементарной активности  $C1-C5$ . После лечения у этих де-

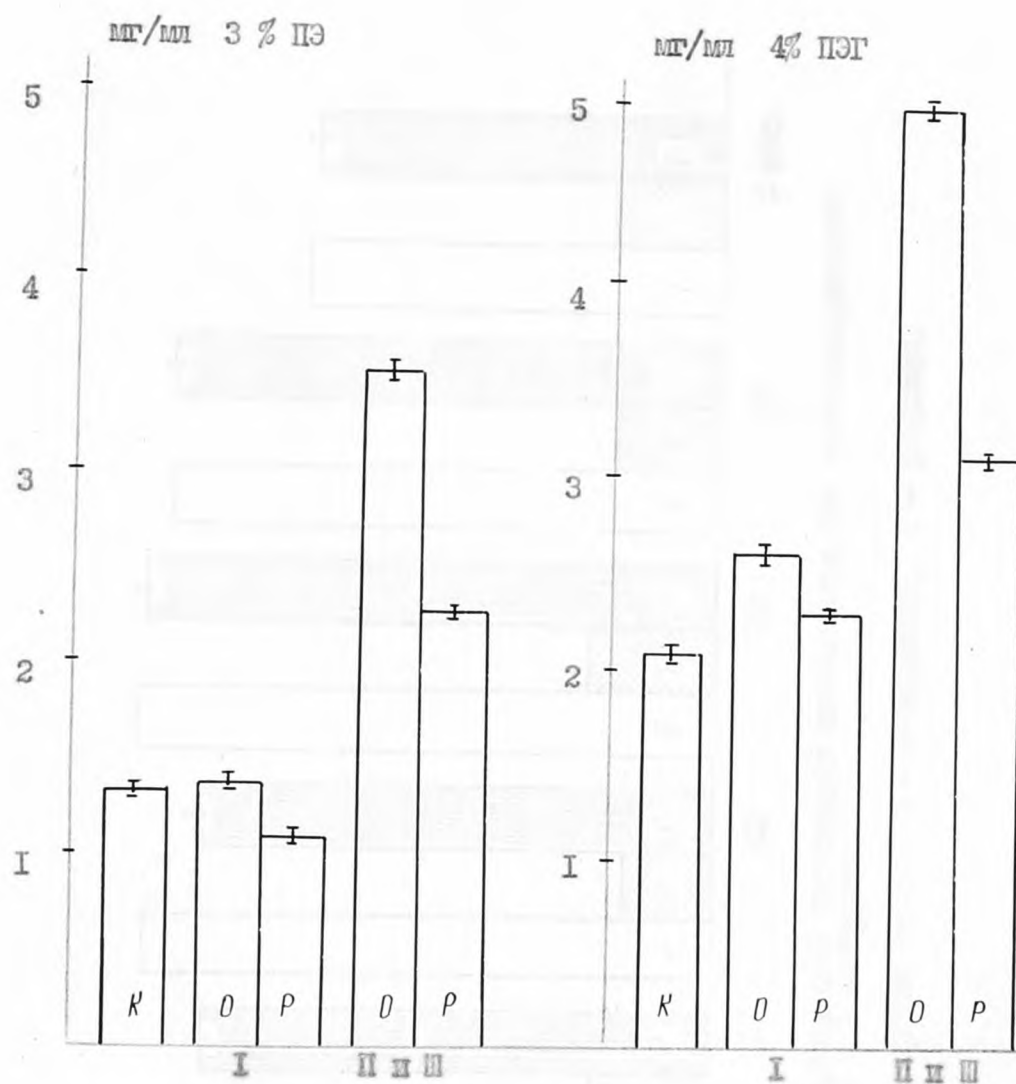


Рис.6.5 Динамика концентрации ЦЖК при диссеминированной экземе в I, II, III подгруппах

K - показатель здоровой группы детей.

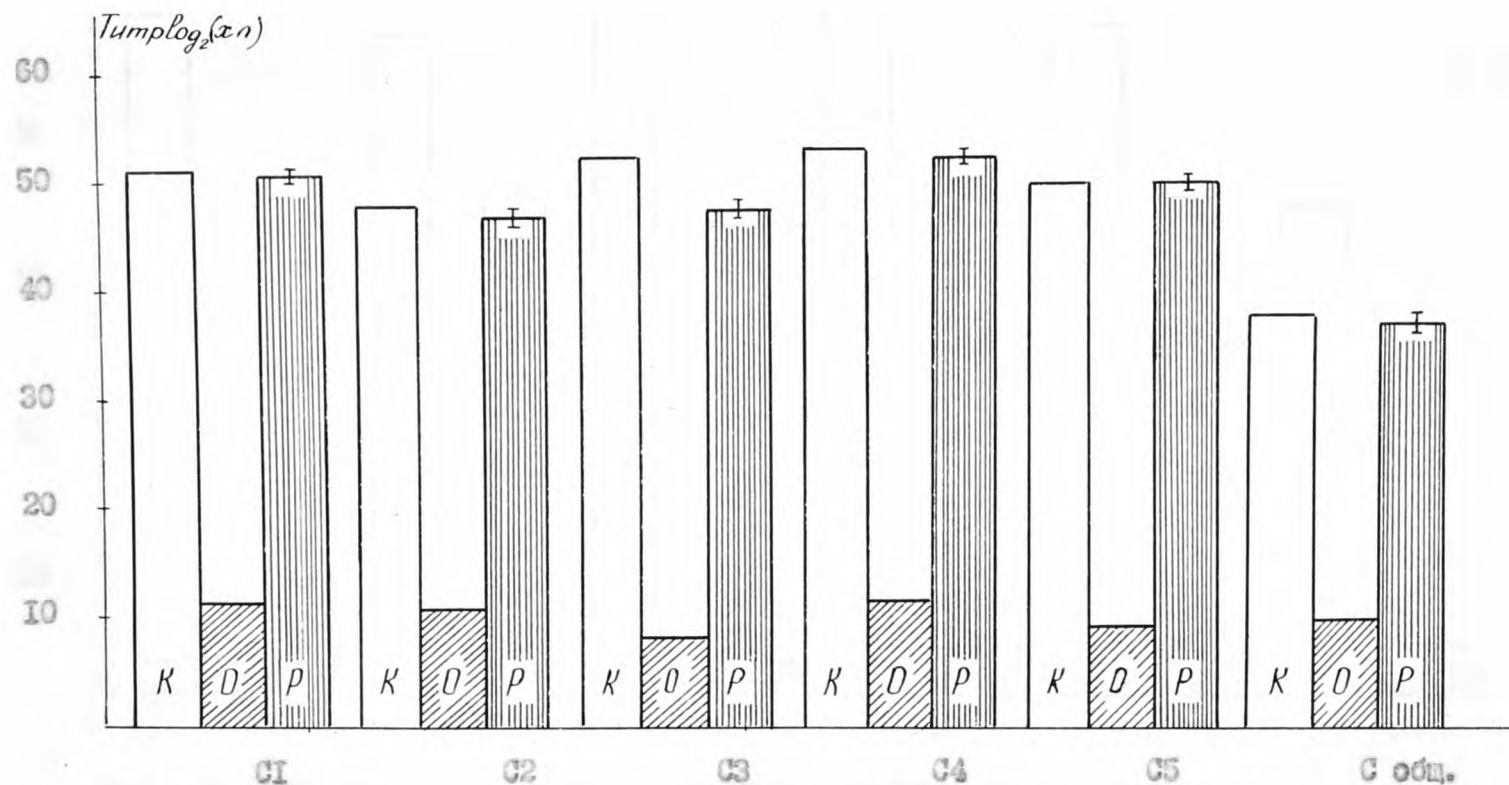


Рис.6.6 Динамика функциональной активности комплемента при диссеминированной детской эризме в I подгруппе

K - показатель группы здоровых детей; O - обострение; P - ремиссия.



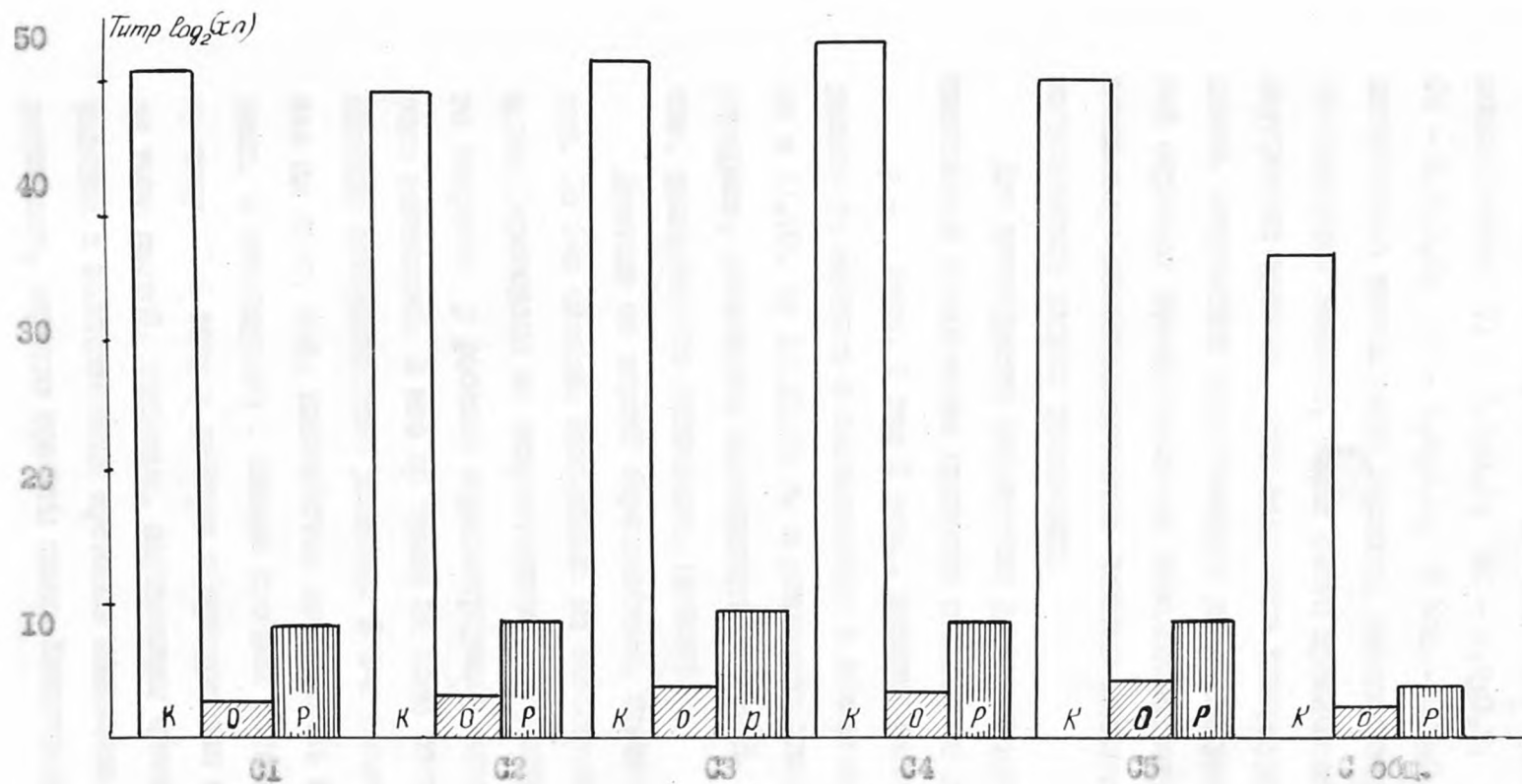


Рис. 6.7 Динамика функциональной активности компонента при диссеминированной экземе во II и III подгруппах

K - показатель здоровых детей; O - обострение; P - ремиссия.

теи наблюдалось отсутствие положительной динамики в системе комплемента:  $C1 - 2,9 \pm 0,2$ ;  $C2 - 2,9 \pm 0,2$ ;  $C3 - 2,2 \pm 0,1$ ;  $C4 - 2,9 \pm 0,2$ ;  $C5 - 3,2 \pm 0,3$ ;  $C$  общ. —  $2,9 \pm 0,2$ . Дети плохо поддавались комплексной терапии, неоднократно находились на стационарном лечении, имели очаги хронической инфекции во внутренних органах, были ослаблены интеркуррентными заболеваниями. Отсутствие положительной динамики указанных показателей отражает незавершенность патологического процесса и функциональную несостоятельность системы комплемента к моменту исчезновения кожных проявлений.

Для иллюстрации отсутствия динамики концентрации ЦИК и активности комплемента приводим выписку из истории болезни.

Р-к Лена, 1 год 1 мес., история болезни № 4278, находилась на лечении и обследовании в областной детской больнице с 11.09. по 12.10.62 г. с диагнозом диссеминированный нейродермит, дискинезия желчевыводящих путей. Реактивный гепатит, дисбактериоз кишечника, вульвит.

Девочка от первой беременности, протекавшей без патологии. До 3-х месяцев находилась на естественном вскармливании, затем переведена на искусственное вскармливание. С 1-месячного возраста у ребенка зарегистрирован энтероколит, дисбактериоз кишечника. В это же время на коже появились первые проявления аллергического диатеза. В 4-х месячном возрасте у нее на лице, шее, конечностях наблюдалось обширное мокнущее кожное поражение. В последующие 3 месяца процесс распространился по всему телу. К 1 году у ребенка сформировался нейродермит: на коже тыла кистей, локтевых, подколенных сгибах, вокруг лучезапястных и голеностопных суставов появилась инфильтрация, лихенизация, нередко трещины кожи. Клинического улучшения почти не наблюдалось. Выявлена пищевая аллергия на рыбу, яйца,

мюрюль. При поступлении в стационар состояние тяжелое. Ребенок беспокоен из-за сильного зуда. На коже груди, в области лучезапястных, голеностопных суставов, локтевых и подолженных сгибах, преимущественно на сгибательной поверхности — очаги яркой гиперемии, инфильтрации, ликвнизации. В локтевых сгибах трещины, корочки.

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологических отклонений не выявлено. Имеется вегето-сосудистая дистония. Дыхот везикул. Болезненный слева по ходу кишечника. Печень +3,5 см, селезенка у края реберной дуги.

Гемограмма: эритроциты  $3,8 \cdot 10^{12}$ , гемоглобин 106 г/л, претовый показатель 0,93, лейкоциты  $- 9 \cdot 10^9$ , эозинофилы — 6%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 18%, лимфоциты — 70%, моноциты — 5%, СОЭ — 4 мм/час. В анализ мочи: лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты 0-1, эпителий 0-1 в поле зрения.

Протеинограмма: общий белок 69 г/л, альбумины — 57,3; глобулины — 42,7; альфа<sub>1</sub>-глобул. — 7,3; альфа<sub>2</sub>-глобул. — 8,6; — 11,3;  $\beta$  — 21,9. Уровень липопротеидов, общего холестерина, билирубина соответствует нормативным значениям, АЛТ — 0,17; АСТ — 0,23. В иммунограмме: IgA — 1,21 г/л, IgM — 0,78 г/л, IgG — 7,9 г/л. В посеве кала — стафилококки.

В периоде манифестных проявлений уровень ЦИК был очень высоким — 2,92 мг/мл (3% ПОГ), 4,1 мг/мл (4% ПОГ), концентрация общего IgE повышена — 37 кЕ/л. Уровень функциональной активности системы комплемента был низким: С общ. — 1; С1 — 2; С3 — 1; С4 — 2; С5 — 2. Качественный анализ преципитата определил наличие иммуноглобулинов Ig M, A, G, E в составе ЦИК. Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия и ана-

мизину и карбенциллину. Больная получила комплексное лечение, включающее элиминационную и гипосенсибилизирующую диету, антигистаминные средства, седативные препараты, витамины группы В, Е, биопрепараты, ферменты, кислородные клизмы, гепарин. К концу лечения заметно уменьшился кожный процесс, отмечена положительная динамика со стороны внутренних органов, но не было достигнуто нормализации изучаемых показателей: уровень ЦИК — 2,4 мг/мл (3% НЭГ), 3,0 мг/мл (4% НЭГ), наблюдалась стойкая гипокомплементемия: С общ. — 2; С1 — 2; С2 — 2; С3 — 1; С4 — 1; С5 — 1.

Этот пример, типичный для части больных с диссеминированным нейродермитом, убедительно показывает, что достижение успеха в купировании клинических симптомов заболевания еще не обрывает патологический процесс, напротив, свидетельствует о тяжести и длительности нарушений многих иммунных, гомеостатических констант.

У 67 обследованных детей в динамике, в периоде ремиссии, качественный анализ преципитата показал во всех пробах наличие иммуноглобулина с. У 1 ребенка с аллергическим конституциональным дерматитом — IgA. У 10 детей с диссеминированной экземой в периоде клинического улучшения определялись IgA, у 5 детей — IgM, у 7 детей — IgE.

У всех детей с диссеминированным нейродермитом в составе ЦИК преимущественно определялись IgG, IgA, IgE. Этот факт указывает на то, что иммуноглобулин IgA и IgE принимает участие в активации альтернативного пути комплемента, снижая уровень С3, усугубляя течение патологического процесса у детей с диссеминированным нейродермитом.

В обзоре литературы мы останавливались на механизмах

действию и опыте клинического применения продигнозан. Учитывая способность препарата-продигнозан оказывать влияние на иммунологическую реактивность организма, модулировать иммунный ответ, стимулировать РЭС, активировать функцию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, систему комплемента, путем активации альтернативного пути при связывании фрагмента СЗв, мы апробировали его действие в лечении детей с диссеминированной экземой и нейродермитом.

Цель данного исследования заключалась в определении клинической эффективности препарата, возможности коррекции выявленных нами нарушений в системе комплемента. Мы учли сведения, имеющиеся в литературе о побочных эффектах препарата и противопоказаниях к применению. Продигнозан (0,005% раствор) вводился внутримышечно детям в возрасте от 1 года до 3-х лет по схеме: 0,1 (5  $\times$ ), 0,2 (10  $\times$ ), 0,3 (15  $\times$ ), 0,4 (20  $\times$ ) с интервалом в 5-6 дней в течение 3-4 недель. Препарат вводили в начальном периоде ремиссии.

23 ребенка были взяты произвольно из числа больных с диссеминированной экземой с трансформацией в нейродермит (12 детей) и с диссеминированным нейродермитом (11 детей). С целью контроля были взяты 20 детей аналогичных клинических групп и возраста, получавшие комплексное лечение с включением антигистаминных препаратов, витаминов, биопрепаратов, ферментов. Все дети находились на индивидуальной элиминационной диете и получали наружное лечение (исключались кортикостероидные мази).

Оценку содержания ЦИК, функциональной активности комплемента, фагоцитоза, активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводили до начала

лечения продигнозаном и после, через 3-4 недели.

В табл. 6.3 представлена динамика функциональной активности комплемента в группах детей, получивших продигнозан и комплексную терапию без него. Как видно из таблицы, дети обеих групп имели примерно одинаковые уровни активности комплемента. К концу лечения продигнозаном у детей с исходно низким уровнем общей функциональной активности комплемента и компонентов C3 и C5 отмечалась тенденция к повышению последних. Отмечалась нормализация уровня ЦИК, фагоцитарной активности, тенденция к нормализации содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови и активация Т- и В-лимфоцитов у группы детей, леченных продигнозаном. Применение продигнозана позволило нам добиться хорошего клинического эффекта, более продолжительного периода ремиссии и нормализации изучаемых показателей.

Проведенные исследования по содержанию ЦИК и функциональной активности системы комплемента показали, что восстановление нормального содержания ЦИК и функциональной активности системы комплемента под влиянием комплексной терапии наблюдалось в периоде клинического улучшения только при аллергическом конституциональном дерматите, ограниченной экземе и ограниченном нейродермите.

Тенденция к нормализации указанных показателей отмечена лишь у небольшой части обследованных детей с распространенными формами экземы и нейродермита, что отражает напряженное состояние изучаемых систем, незавершенность патологического процесса к моменту исчезновения кожных проявлений.

При диссеминированном нейродермите отмечалась стабильная длительная персистенция ЦИК в кровотоке, что коррелиро-



Таблица 6.3

Сравнительная динамика уровня общей функциональной активности компонента и компонентов СЗ и С5 в группах детей, получавших продигнозан и комплексную терапию без продигнозана

Группы детей	Стат. показ.	Период обострения			Период ремиссии		
		С общ.	СЗ	С5	С общ.	СЗ	С5
Получавшие продигнозан	<i>n</i>	23	23	23	23	23	23
	$M \pm m$	$6,0 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$	$36,5 \pm 1,8$	$49,4 \pm 2,0$	$45,9 \pm 1,8$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p_0 > 0,05$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
					$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$
Не получавшие продигнозан	<i>n</i>	20	20	20	20	20	20
	$M \pm m$	$6,4 \pm 1,4$	$7,6 \pm 0,28$	$6,3 \pm 0,22$	$23,6 \pm 2,0$	$25,4 \pm 1,8$	$32,0 \pm 1,4$
					$p_3 < 0,001$	$p_3 < 0,001$	$p_3 < 0,001$

Примечания:  $p_0$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения, не получавших продигнозан;  
 $p_1$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения, получавших продигнозан;  
 $p_2$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде ремиссии, не получавших продигнозан;  
 $p_3$  - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения, не получавших продигнозан.

вало с низким уровнем комплемента. При наличии очагов хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта, при функциональных изменениях печени отмечается нарушение регуляции метаболизма комплемента, угнетение фагоцитарной функции РОС.

Парентеральное назначение детям с диссеминированной эриземой и нейродермитом препарата — продиализан показало его способность корректировать нарушения в системе комплемента наряду с хорошим клиническим эффектом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований аллергических заболеваний указывают не только на широкое их распространение, но и на увеличение их частоты, в том числе у детей (Адо А.Д., 1979; Соколова Т.С. и соавт., 1983; Синявская О.А., 1985).

Среди аллергических заболеваний и состояний у детей важное место принадлежит аллергическому диатезу (Студеникин М.Я., 1971; Синявская О.А., 1978).

Аллергический диатез — широкое понятие о конституциональной аллергически измененной реактивности, являющейся основой для развития ряда нозологических, в том числе кожных форм (конституциональный дерматит, истинная и себорейная экзема, нейродермит) (Синявская О.А., 1980, 1985/).

Широкое распространение аллергических заболеваний делает актуальным дальнейшее изыскание путей профилактики, своевременного выявления и лечения их, начиная с раннего возраста. Этим целям служит глубокое всестороннее изучение механизмов развития манифестных проявлений аллергического диатеза.

Большинство опубликованных в литературе работ, касающихся иммунологической реактивности детей с аллергическими поражениями кожи, посвящено IgE-обусловленным аллергическим реакциям (Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Kajosaari e.a., 1981; Taylor e.a., 1982; Hattevig e.a., 1984). Однако до настоящего времени нет достаточного обоснования иммунокомплексных механизмов развития аллергических реакций при данном патологическом процессе. В литературе не нашли должного отражения во-

проси взаимоотношения иммунокомплексных и IgE-зависимых аллергических реакций у больных с аллергическими заболеваниями.

В последние годы получены убедительные экспериментальные и клинические факты, доказывающие участие иммунных комплексов и системы комплемента в развитии иммунопатологического процесса при ряде аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергодерматозы (Севашивич А.В. и соавт., 1980; Тананко М.Э. и соавт., 1983; Ferguson e.a., 1984; Stevens e.a., 1984).

Результаты исследования ИК и системы комплемента при аллергическом диатезе у детей представлены единичными публикациями. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы, которые на одном и том же контингенте больных характеризовали бы содержание ЦИК, их качественный состав, параллельно с оценкой уровня общего IgE в сыворотке крови, общей функциональной активности комплемента и перечисленных основных компонентов C1-C5 с установлением возможных корреляционных связей между этими показателями и активностью патологического процесса, его распространенностью и тяжестью.

В то же время, впервые проведенные нами исследования концентрации ЦИК, их качественного состава, уровня функциональной активности комплемента, наряду с исследованием основных компонентов комплемента C1, C2, C3, C4, C5 с помощью современных методов позволили расширить представление о роли этих систем в развитии кожных эволютивных форм аллергического диатеза у детей.

Наша работа является фрагментом комплексной темы, посвященной разработке звеньев патогенеза аллергического диатеза и организации медицинской помощи детям, проводимой на кафедре

ре детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского медицинского института.

Под нашим наблюдением находилось 130 детей в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет с различными клиническими формами аллергического диатеза. Контрольную группу составил 71 здоровый ребенок аналогичного возраста.

Анализ частоты аллергических заболеваний у родителей и ближайших родственников обследованных детей обнаружил наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями у 67,7%. Родители 39,2% детей страдали хроническими заболеваниями к моменту зачатия. У 58,2% детей отмечена высокая частота воздействия отрицательных факторов в антенатальном периоде развития (патологическое течение беременности, потребности в питании, перенесенные заболевания, медикаментозное лечение в период беременности). Отягощенными факторами "риска" анамнез в интранатальном периоде прослеживался у 36,1% детей. У 12,3% родителей установлен факт профессиональных вредностей. Пищевая аллергия как первичный этиологический фактор аллергического диатеза выявлена у 53,8% детей, пищевые продукты были причиной рецидивов кожного процесса у 73,8% детей.

Среди детей с аллергическим диатезом значительный удельный вес (44,6%) составляли дети, находившиеся на искусственном вскармливании в первые 3 месяца жизни или очень рано получившие доюры.

С возрастом ребенка спектр воздействия на его организм антигенных стимулов расширялся: отмечено введение лекарственных препаратов, что вызывало обострение кожных проявлений, формирование лекарственной аллергии у 84 детей (64,4%), проведение профилактических прививок у 3,8% детей. У 19,2% де-

той провоцирующим фактором в развитии манифестных проявлений были острые бактериальные и респираторно-вирусные инфекции. Сочетанное влияние нескольких причиннозначимых факторов имело место у 14 детей (10,8%), что свидетельствовало о раннем формировании поливалентной сенсибилизации.

Для всех форм аллергического диатеза характерно раннее начало клинических проявлений — преимущественно в первое полугодие жизни.

В структуре заболеваемости обследованных детей высокий процент (70%) составила патология органов дыхания, среди которых преимущественно наблюдались острые респираторные вирусные инфекции — 86 детей (94,5%), пневмонии — у 5,5% детей. Обращает на себя внимание высокая заболеваемость детей, страдающих аллергическим диатезом. Выявлена большая частота очагов хронической инфекции с их локализацией в органах желудочно-кишечного тракта у 104 детей (80%) и у 24 детей (18,5%) — в ЛОР-органах.

У 53,1% детей зарегистрирован хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника — у 46,2%, реактивный гепатит — у 34,6% детей.

Нами клиническими наблюдениями установлена связь обострения кожного процесса с сезоном года (ухудшение в осенне-зимний период) у 66,1% детей и в весенний период — у 24,2% детей.

К моменту поступления под наше наблюдение у 46% детей длительность кожных проявлений была от 1-2-х месяцев до 1 года, а у 54% детей — больше года.

Определение концентрации ЦИК, их качественного состава (IgA, IgM, IgG) и уровня функциональной активности компонен-



та и его компонентов C1-C5 проводилось в периоде обострения кожного процесса у 130 детей и у 80 детей - в период клинического улучшения. У 55 детей в периоде обострения наряду с определением концентрации ЦИК, уровня функциональной активности комплемента и его компонентов проводилось исследование концентрации обших IgE в сыворотке крови. Определение IgE-содержащих ЦИК проведено у 51 ребенка. Определение IgG, IgM, IgA в составе ЦИК проводилось у 121 ребенка.

Мы установили, что концентрация ЦИК, их качественный состав, физические свойства (размер) и уровень функциональной активности комплемента в сыворотке крови при аллергическом диатезе у детей зависят от клинической стадии манифестных проявлений, тяжести поражения кожи.

Анализируя данные, полученные у детей с аллергическим конституциональным дерматитом в периоде обострения, без очагов хронической инфекции, мы отметили незначительное снижение общего комплементарного профиля и титров компонентов комплемента C1, C2, C3, C5 при тенденции к достоверному повышению функциональной активности компонента C4. Высокие показатели титра компонента C4 коррелировали с высокими концентрациями IgE в сыворотке крови, что согласуется с мнением Д.М.Литовченко и соавт.(1982) о диагностическом значении уровня общего IgE и C4 при атопическом варианте аллергических заболеваний.

Результаты наших исследований свидетельствуют о существовании сочетанного варианта IgE-обусловленных аллергических реакций и реакций с участием ЦИК и активацией системы комплемента при аллергическом диатезе так же, как и при других аллергических заболеваниях, что установлено рядом иссле-

дователей (Левина С.Г., 1983; Håfner e.a., 1981; Srivastava e.a., 1982; Metcalfe, 1984).

При ряде аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический диатез) дегрануляция тучных клеток и базофилов происходит не только в результате IgE-зависимых аллергических реакций, но и при участии некоторых типов IgG, анафилатоксинов C3a, C5a компонентов комплемента (Малаховский Ю.Е. и соавт., 1979; Березина Н.М., 1981; Терлецкая Р.Н., 1983; Shakhib e.a., 1977; Metcalfe, 1984). Berrens (1976) указывает на активацию системы комплемента у атопических больных с прямым потреблением комплемента аллергенами.

Исследованиями зарубежных авторов Weemaes e.a. (1977), Ring e.a. (1979) выявлено снижение отдельных компонентов комплемента C2, C3, C4 фактора В у больных атопическим дерматитом. Однако следует отметить, что данные разных авторов носят противоречивый характер.

Выявленное нами повышение уровня C4 и незначительное снижение общей функциональной активности C1, C2, C3, C5 свидетельствует о напряженности процессов активации системы комплемента у детей с конституциональным дерматитом.

Низкая концентрация ИИК и их непродолжительная персистенция в кровотоке у детей с данной клинической формой, вероятно, связана с определенным соотношением АГ и АТ, физическими свойствами АГ, при которых ИК быстро элиминируется из кровотока в состоянии сбалансированных фагоцитарных функций РЭС. Качественный анализ преципитата у них показал незначительное содержание в основном IgG крупных размеров, которые эффективнее элиминируются из кровотока, чем мелкие и средние.

Повышение концентрации ИИК при всех клинических формах

аллергического диатеза в периоде обострения в наших исследованиях подтверждает точку зрения о возможности формирования ИК с патогенным потенциалом при этой патологии (Севаменит А.В. и соавт., 1980; Маталитина О.А. и соавт., 1983; Brostoff e.a., 1981; Barnetson e.a., 1982; Ferguson e.a., 1984).

Как известно, образование ИК является показателем включения иммунной реакции, направленной на удаление из организма генетически чужеродных антигенов, и обнаружение их в крови еще не является показателем участия ИК в патогенезе заболевания, тем более, что они могут быть обнаружены и у здоровых лиц после приема пищи (Бронштейн А.Я., 1983; Шилев Е.М. и соавт., 1983; Paganelli e.a., 1979; Jans e.a., 1982).

С нашей точки зрения, реальной представляется возможность существования механизма развития аллергической реакции иммунокомплексного типа в сочетании с IgE-зависимым механизмом по следующей схеме: развитие иммунного ответа происходит на введенный антиген и приводит к синтезу антител, в том числе класса IgG, которые связывают антиген с образованием ЦИК и класса IgE, сенсibilизирующих базофилы и тучные клетки. Взаимодействие АГ (или ЦИК в избытке АГ) с IgE-сенсibilизированными базофилами активирует систему IgE-базофилы - ФАТ-тромбоциты с выбросом большого количества вазоактивных аминов, последние повышают проницаемость стенок сосудов с повреждением эндотелия и ИК могут проходить через стенки сосудов и депонироваться в близлежащих к пораженному сосуду участках ткани.

Как известно, рецепторы базофилов и тучных клеток к IgE отличаются самым высоким аффинитетом среди Fc-рецепторов других клеток. Второй тип Fc-рецепторов связывает IgG, однако их родство ниже (Гущин И.С. и соавт., 1983; Ishizaka, 1982). В

связи с этим молекулы IgG фиксируются на клеточных мембранах только после предварительного воздействия с антигеном, которое вызывает конформационную перестройку антитела и повышает его сродство к Fc-рецепторам. Формирование и фиксация ИК на поверхности базофилов повышает секрецию гистамина и других анафилактических субстанций. Зарегистрированное нами преобладание IgG-содержащих ЦИК при всех клинических формах подтверждает факт участия IgG в аллергической реакции и согласуется с мнением вышеуказанных авторов.

Клинико-иммунологические сопоставления позволили нам выявить статистически значимую корреляцию между тяжестью патологического процесса, его распространенностью, клинической стадией манифестных проявлений и концентрацией ЦИК в сыворотке крови при аллергическом диатезе: от умеренного повышения концентрации ЦИК у детей с аллергическим конституциональным дерматитом, ограниченной экземой и нейродермитом до высоких концентраций при диссеминированной детской экземе, себорейной экземе и диссеминированном нейродермите.

Непродолжительная персистенция ЦИК при конституциональном дерматите и ограниченных формах экземы и нейродермита у обследованных детей иллюстрирует положение о том, что при сбалансированных фагоцитарных функциях РЭС иммунные комплексы играют протективную роль и участвуют в элиминации АГ.

При диссеминированных формах нейродермита и экземы отмечалась стабильная продолжительная персистенция ЦИК в кровотоке, в условиях угнетения фагоцитарной функции РЭС. У детей с диссеминированными формами экземы и нейродермита наблюдалась гетерогенность иммуноглобулинового спектра ЦИК (IgA, IgM, IgG, IgE) в основном средних размеров, которые циркули-

руют в крови более длительное время и имеют тенденцию к депонизации в тканях.

Доказанная нами активация системы комплемента под влиянием ЦИК с разным падением общей функциональной активности и C1-C5, особенно C3, полученная у детей с распространенным кожным процессом, особенно при наличии воспалительных реакций при диссеминированной детской экземе и нейродермите в условиях длительной циркуляции ЦИК и при постоянном поступлении АГ или нарушении механизмов их элиминации, не противоречит данным ряда исследователей (Руданова О.С. и соавт., 1981; Weemaes e.a., 1977; Ring e.a., 1979).

Как известно, антитела классов M, G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub> обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать активацию классического пути (Кашкин К.П. и соавт., 1984; Spiegelberg, 1974; Loos, 1982).

Обнаруженное нами снижение ранних компонентов комплемента C1, C4, C2, C3 указывает на их участие в нейтрализации ЦИК по классическому пути активации комплемента.

Учитывая роль класса антител, способных фиксировать и активировать комплемент (Loos, 1982; Ratnoff e.a., 1982; Colomb e.a., 1983), и найденное нами повышенное содержание IgA и IgE, входящих в состав ЦИК, могло способствовать активации альтернативного пути комплемента, что сопровождалось низкими титрами компонентов C3 и C5. У детей с экземой и нейродермитом с усилением тяжести патологического процесса мы отметили наличие обратной связи между уровнем функциональной активности комплемента и концентрацией ЦИК ( $r=-0,32$ ;  $r=-0,28$ ) при диссеминированной экземе и  $r=-0,56$ ;  $r=-0,47$  при диссеминированном нейродермите, и появление обратной связи между содер-



жанием IgA и IgE в составе ЦИК и активацией альтернативного пути комплемента ( $r=-0,65$ ).

В контексте приведенных выше положений приобретает значение факт инициирующего воздействия ЦИК на систему комплемента, которое может регулировать течение аллергического воспаления при аллергическом диатезе. При данном типе аллергических реакций, очевидно, могут повреждаться клетки, находящиеся рядом с местом активации комплемента. Как известно, основную роль при этом играет образование промежуточных компонентов C3, C4, C5. Через C3b обеспечивается иммунное прилипание комплекса к фагоцитам (нейтрофилам, моноцитам, макрофагам печени и селезенки), что способствует фагоцитозу ЦИК; C3a играет роль анафилатоксина, который стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов; C5a и C4a также обладают свойствами анафилатоксина; C5a вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов из фагоцитирующих клеток с повреждающим эффектом (Иванов А.А., 1977; Muller-Eberhard, 1978; Nydegger e.a., 1983; Regal e.a., 1983; Miadonna e.a., 1985).

Если проанализировать эффекты, возникающие при активации комплемента, то их можно обнаружить в очаге аллергического воспаления. Поэтому правомерно возникло представление о протективной роли комплемента в развитии иммунного воспаления, т.е. защитной роли его в специфических иммунных реакциях.

Результаты наших исследований показали, что степень вовлечения системы комплемента в патологический процесс определяется стадийностью поражения кожи. Умеренное снижение общей функциональной активности комплемента с тенденцией к повышению уровня C4 компонента комплемента при аллергическом конституциональном дерматите сменяется значительным падением



всех компонентов комплемента у детей с диссеминированной истинной экземой и с последующим стабильным падением уровня функциональной активности комплемента при диссеминированной форме нейродермита.

Достоверное снижение уровня C3 и C5 наблюдалось при тяжелом течении экземы, нейродермита у детей, особенно часто больных острыми респираторно-вирусными инфекциями и наличием очагов хронической инфекции в различных органах.

Гипокомплементемия, наблюдаемая у обследуемых нами детей с распространенными формами кожного процесса, по-видимому, объясняется отсутствием динамического равновесия в синтезе и потреблении комплемента. Высокая концентрация ЦИК способствовала активации комплемента по классическому и альтернативному пути с нарушением адекватности условий потребления комплемента в процессе элиминации. Каскадный процесс активации приобретает в данных условиях неконтролируемый характер. Вероятно, низкий уровень основных компонентов C1-C5 также связан с вовлечением в патологический процесс почки и кишечника, где происходит их синтез. Лекарственная аллергия, которую мы зафиксировали у 84 детей (64,4%) при аллергическом диатезе, фармакологическая загруженность рецепторов усугубляет наблюдаемую гипокомплементемию, что согласуется с положением, представленным в работах Bowers e.a.(1977), Mintz e.a.(1983). При диссеминированном нейродермите в результате длительного течения заболевания, наличия очагов хронической инфекции, функциональных изменений почки возникает истощение систем, регулирующих метаболизм комплемента, наблюдается угнетение фагоцитарной функции РЭС при блоках  $P_c$ , C3b и C4b-рецепторов метаболитами. Стойкая гипокомплементемия у этих детей

коррелировала с продолжительной персистенцией ЦИК в кровотоке. Возможно, депозиция ЦИК в тканях (в коже), регулируемая с помощью комплемента, при его дефиците в сыворотке крови, связанная с функциональными расстройствами в системе комплемента и, по-видимому, небольшого количества комплемента было недостаточно для запуска патологической реакции, но недостаточно для элиминации ЦИК. Эта гипотеза согласуется с результатами исследований зарубежных авторов (Hodgkinson e.a., 1977; Secher e.a., 1978; Brostoff e.a., 1981), которые обнаружили в коже больных с атопическим дерматитом депозиты комплемента, ИК, состоящие из иммуноглобулинов класса М, G, E. Также можно предполагать, что при хронизации кожного процесса происходит частичная утилизация ЦИК клетками Лангерганса в коже. По мнению Osvath (1983) функция этих клеток похожа на функцию макрофагов: они воспринимают антиген, активируют лимфоциты и индуцируют иммунный ответ. При истинной детской экземе у детей раннего возраста роль клеток Лангерганса еще не доказана, но не подлежит сомнению, что их поражение может быть вызвано ИК и что через свои дендриты они оказывают свое действие на тучные клетки.

При выраженном кожном процессе и массивной нейродермии нами установлено повышение общей активности комплемента только в начальном периоде обострения, а в дальнейшем отмечалось снижение общей активности комплемента и компонентов C1-C5, что свидетельствует об истощении процессов метаболизма комплемента. Вышеуказанные данные соответствуют результатам исследований В.Г. Корниловой (1981), полученным при обследовании детей с экземой и нейродермитом, осложнившихся вторичным иммунодефицитом.

При анализе общих закономерностей содержания ЦИК, уровня общего IgE в сыворотке крови и активности комплемента при распространенных формах экземы и нейродермита мы обратили внимание на значительную вариабельность изучаемых показателей, что могло быть обусловлено индивидуальными особенностями течения заболевания. Во избежание нивелирования разнородных данных по группам, мы обратились к одному из наиболее традиционных приемов статистического изучения связей — методу аналитических группировок, объединив детей с однородными показателями в отдельные подгруппы.

Дополнительный статистический анализ показал, что у 33,3% детей с диссеминированной экземой (I-я подгруппа) имели незначительное повышение концентрации ЦИК по сравнению с нормой и повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. При анализе истории болезни этой подгруппы детей обращало на себя внимание раннее возникновение симптомов поражения кожи, высокая заболеваемость, у всех детей была отмечена наследственность, чаще по линии матери. В период беременности у матерей зафиксирована поливалентная сенсibilизация. У этой подгруппы детей наблюдалась длительная персистенция ЦИК в кровотоке.

У 36,7% детей с диссеминированной экземой (2-я подгруппа) значения показателей концентрации ЦИК были достоверно значительно выше средних наряду с высокими уровнями общего IgE. Это соотношение изучаемых показателей, по нашим данным, наиболее неблагоприятно. Именно в этой группе оказались дети, имеющие аллергически отягощенную наследственность, несколько причинно-значимых факторов развития диатеза, инфицирование кожного процесса, множественные очаги хронической инфекции в

органах желудочно-кишечного тракта, частые ОРВИ в анамнезе, лекарственную аллергию к антибиотикам, сульфаниламидам. Кожный процесс протекал у них тяжело с ранней трансформацией в более тяжелую стадию патологического процесса.

Третью подгруппу составили дети (30%) с диссеминированной экземой, имеющие очень высокие концентрации ЦИК, но уровни общего IgE были ниже нормы или незначительно повышены. У большинства детей данной группы не удалось выявить аллергически отягощенной наследственности, но это были дети, ослабленные интеркуррентными заболеваниями, с глубокими изменениями в иммунологическом статусе. У них формировались различные виды сенсибилизации. У данной подгруппы детей отмечались очаги хронической инфекции в органах пищеварения (хронический энтероколит, реактивный гепатит, дисбактериоз кишечника).

Мы установили, что в 80,4% случаев отмечалась прямая коррелятивная связь между высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови и IgE в составе ЦИК, а в 19,6% случаев при нормальных или низких значениях IgE в сыворотке крови обнаружены IgE содержащие ЦИК. Циркуляция иммунных комплексов АТ-АТ, содержащих IgG, IgA, IgE может быть причиной низкого содержания иммуноглобулинов этих классов в сыворотке крови, обуславливая ложный иммунодефицит у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза.

Важно отметить, что исследования ряда авторов указывают на возможность высвобождения медиаторов воспаления из эозинофилов, макрофагов при связывании IgE и IgG-содержащих ЦИК с Fc-рецепторами этих клеток у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом (Левина С.Г. и соавт., 1983; Stendardi e.a., 1980; Stevens e.a., 1984).

Пытаясь дать оценку роли IgE, входящих в состав ЦИК при аллергическом диатезе, мы исходили из положения Djurup e.a. (1984), показавших, что рецепторы к Fc несут не только базофилы и тучные клетки, но и Т- и В-лимфоциты, моноциты, эозинофилы. Рецепторы этих клеток менее аффинны и их физиологические эффекты другие. Так, моноциты, активированные IgE-содержащими ЦИК, высвобождают лейкотриены и другие медиаторы воспаления.

Brostoff e.a. (1979, 1981) указывает на возможное комбинирование IgE в комплексе с антииммуноглобулином и депозицию IgE в коже у больных с нейродермитом.

Следует подчеркнуть существование обратной связи в регуляции интенсивности аллергической реакции немедленного типа и указать на протективное значение функций иммуноглобулинов анти-IgE, относящихся к классу IgG, способных связать антиген до его соединения с IgE и образовывать IgE-содержащие ЦИК, элиминация которых происходит при физиологически сбалансированных условиях (Бенлеминев Н.Д., 1983).

Выявленные нами у детей с распространенными формами кожного процесса IgE-содержащие ЦИК коррелировали с низкими показателями функциональной активности комплемента, в частности C3 и C5, что свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента ЦИК, содержащими IgE. Эти данные согласуются с мнением Brostoff e.a. (1981), Stevens e.a. (1984), что IgE-комплексы фиксируют комплемент и могут давать позитивный ответ в реакции немедленной гиперчувствительности. Механизм этого феномена остается нерасшифрованным и требует дальнейшего изучения.

Клинико-иммунологические сопоставления позволили нам



выявить в 67,2% случаев статистически значимую корреляцию между тяжестью течения аллергического диатеза, распространенностью кожного процесса, концентрацией ЦИК и уровнем общих IgE в сыворотке крови. Высокие концентрации ЦИК в сыворотке крови и повышенный синтез IgE связаны с участием ЦИК в модуляции иммунного ответа. Избыток специфических IgG антител, входящих в ЦИК, как указывает ряд авторов, снижает формирование Т- и В-супрессоров (Пинегин Б.В. и соавт., 1982; Чеботарева В.Д. и соавт., 1985). В то же время есть указания и на то, что снижение супрессорной функции лимфоцитов не препятствует синтезу реактивных антител у детей с экземой и нейродермитом (Горланов И.А., 1980; Телеутова Г.А., 1983; Byrom e.a., 1979; Silny e.a., 1983). Нарушение супрессорной функции лимфоцитов, наблюдаемое в наших исследованиях у детей с экземой и нейродермитом, обусловлено, по-видимому, блокированием Fc-рецепторов лимфоцитов комплексами АГ-АТ.

Наши исследования показали, что все дети, у которых в состав ЦИК входили IgA, имели лекарственную аллергию, подтвержденную иммунологическими лабораторными исследованиями, очаги хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта. Наши результаты соответствуют данным авторов Spiegelberg (1974), Mannik (1980) о том, что длительная персистенция ЦИК в кровотоке объясняется тем, что антитела IgA-класса в составе ЦИК плохо взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов. Эти данные свидетельствуют о нарушении функциональной активности РЭС в результате перегрузки рецепторов на гепатоцитах и секреторному компоненту IgA (Peppard e.a., 1981). Результаты проведенных нами исследований подтверждают факт возможных фармакологических влияний (лекарственная аллергия и



антибиотикам, сульфаниламидным препаратам, жаропонижающим средствам) на указанный процесс.

У 22 детей с диссеминированным кожным процессом на фоне высокой концентрации ЦИК и снижения функциональной активности комплемента в сыворотке крови обнаружены признаки нарушения реологических свойств крови с активацией фибринолиза и явлениями гиперкоагуляции. Результаты этих исследований подтверждают тот факт, что под влиянием ЦИК происходит активация плазминовой системы с последующим участием калликреин-кининовой системы в повреждающем действии ИК (Suba e.a., 1976; Weissbarth e.a., 1979).

Установлено, что один из механизмов активации секреторной функции тромбоцитов человека заключается в сорбции на их поверхности ИК, которая осуществляется при помощи рецепторов к Fc-фрагменту антител и C1q (Suba e.a., 1976). Фиксируясь на тромбоцитах, ИК индуцирует их агрегацию. Этот процесс сопровождается потреблением комплемента с высвобождением больших количеств веществ, нарушающих свертываемость крови (Weissbarth e.a., 1979).

В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, свидетельствующих о тесном взаимодействии компонентов комплемента с системой гемостаза (Иванов А.А., 1977; Taylor e.a., 1970; Polley e.a., 1980; Sundsmo e.a., 1983). Система комплемента выступает связующим звеном между иммунорезонансом и системой свертывания. Такой вывод вытекает из следующих фактов: включение в активацию системы комплемента по классическому и альтернативному пути протекает с обязательным участием иммуноглобулинов или их дериватов. Вместе с тем литический эффект поздних компонентов комплемента сопровожда-

ется деструкцией клеточных мембран и выбросом фосфолипидов, обладающих тромбопластическим действием. В результате активации комплемента образуется ряд промежуточных продуктов, влияющих на свертывание крови и фибринолиз (Pepys, 1978; Cooper e.a., 1982; Volkin e.a., 1982; Sundemo e.a., 1983).

С вышеизложенными фактами согласуются и выявленные нами у детей с аллергическим диатезом признаки гиперкоагуляции, нарушения фибринолиза наряду со снижением функциональной активности С3 компонента комплемента, вследствие его потребления.

В контексте вышеизложенных литературных данных и результатов наших исследований по определению ЦИК, их качественного состава, общего IgE в сыворотке крови и в составе ЦИК, системы комплемента C1-C5 у детей с аллергическим диатезом, предложена схема механизма развития аллергических реакций при участии системы комплемента ИК во взаимосвязи с IgE-опосредованными аллергическими реакциями и системой гемостаза (см. рисунок).

В периоде ремиссии аллергического диатеза определение концентрации ЦИК выполнено у 80 детей, качественный состав ЦИК — у 67 детей, функциональная активность C1-C5 — у 74 детей, определение IgE проведено у 35 детей.

Определение концентрации ЦИК и уровня функциональной активности комплемента и его компонентов C1-C5 при различных клинических формах аллергического диатеза в периоде клинического улучшения показало, что под влиянием комплексной терапии динамика изучаемых показателей наблюдалась у детей, имевших минимальные кожные проявления, ограниченную экзему, ограниченный нейродермит. Более стойкими оказались нарушения при

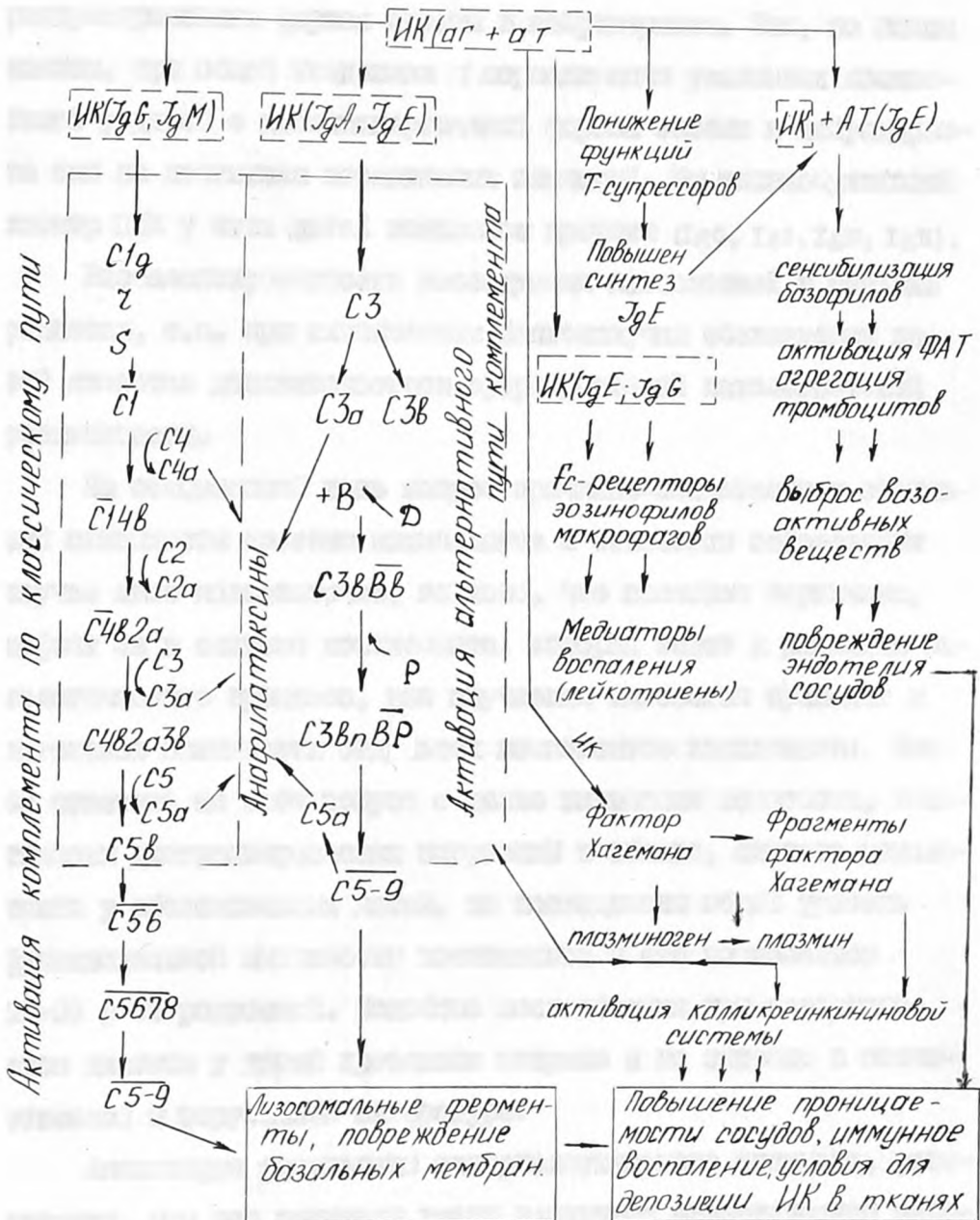


Схема механизма развития аллергических реакций при участии системы комплемента, ИК во взаимосвязи с IgE-обусловленными аллергическими реакциями и системой гемостаза (пунктирной линией выделены фрагменты собственных исследований).

распространенных формах экземы и нейродермита. Так, по нашим данным, при общей тенденции к нормализации указанных показателей у детей с диссеминированной формой экземы и нейродермита они не достигали нормативных значений. Иммуноглобулиновый спектр ЦИК у этих детей оставался прежним (IgG, IgA, IgM, IgE).

Расбалансированность исследуемых показателей в периоде ремиссии, т.е. при клиническом благополучии обследуемых детей является доказательством сформированной патологической реактивности.

На сегодняшний день вопрос причинно-следственных отношений активности системы комплемента и этиологии заболевания изучен явно недостаточно, не ясно, что является первичным, дефект ли в системе комплемента, который ведет к развитию патологического процесса, или изучаемая патология приводит к истощению активности отдельных компонентов комплемента. Чтобы ответить на этот вопрос с целью выявления возможных, генетически детерминированных нарушений в обмене, синтезе комплемента у обследованных детей, мы исследовали общий уровень функциональной активности комплемента и его компонентов C1-C5 у 63 родителей. Подобные исследования при аллергическом диатезе у детей проведены впервые и не описаны в отечественной и зарубежной литературе.

Анализируя результаты аллергологического анамнеза, установлено, что все родители имели различные аллергические заболевания. У 16 из них зарегистрирован аллергический активный процесс на коже в момент их обследования. У 22 родителей наблюдалось заболевание желудочно-кишечного тракта, 7 из них часто болели ОРВИ, бронхитом.

Корреляционный анализ основных показателей общей функциональной активности комплемента и компонентов C1-C5 у родителей показал прямую связь между высоким уровнем функциональной активности компонента C4 и частотой аллергических заболеваний у родителей, дети которых страдают аллергическим диатезом. Установлена прямая корреляционная связь между низким титром C3, частотой ОРВИ как у детей, так и у родителей ( $r = 0,78$ ).

Полученные результаты подтверждают возможность наследования детьми с аллергическим диатезом дефекта в системе комплемента (снижение уровня функциональной активности C3 и тенденцию к повышенному синтезу C4). У этих детей течение аллергического кожного процесса отличалось тяжестью и длительностью.

На основании полученных результатов исследования функциональной активности первых пяти компонентов комплемента у детей с аллергическим диатезом и, в частности C3, мы сочли патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию препарата — продигнозан с целью активации альтернативного пути комплемента, регуляции метаболизма комплемента путем связывания фактора C3 в виде его фрагмента C3в. Учитывалась многоплановость действия препарата: модуляция иммунного ответа, стимуляция РЭС, активация функции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.

Клиническими показаниями для парентерального назначения продигнозана мы считаем прежде всего наличие у детей диссеминированных форм нейродермита и экземы с трансформацией в нейродермит, неблагоприятный аллергоанамнез с частыми ОРВИ, наличие хронической инфекции с учетом данных лабораторных ме-

тодов исследования: низких показателей общей комплементарной активности и снижения титра компонента СЗ, при низкой фагоцитарной активности нейтрофилов.

Проведенные сопоставления изучаемых показателей у детей, лечившихся продиитиозаном, показали, что, наряду с улучшением клинического состояния детей, отмечалась нормализация показателей активности комплемента, снижение концентрации ЦИК в сыворотке крови и тенденция к нормализации других иммунологических показателей. Назначение указанного препарата удлиняло период ремиссии.

При проведении факториального анализа учитывалось несколько признаков, которые могли оказать влияние на изменение изучаемых параметров: наследственная отягощенность, состояние здоровья родителей, наличие факторов "риска" ante-, intra-, постнатального периода развития плода и ребенка, число причинно-значимых факторов в развитии патологии (одно или несколько), время возникновения кожных проявлений, неадекватное использование гормональных мазей, наличие очагов хронической инфекции, тяжесть состояния.

Достоверная корреляционная взаимосвязь отмечена между ЦИК, функциональной активностью системы комплемента и наследственной отягощенностью, ранним возникновением кожных проявлений, наличием лекарственной аллергии, хронических очагов инфекции со стороны органов желудочно-кишечного тракта при всех клинических формах аллергического диатеза.

Сопоставив данные различных авторов и результаты собственных исследований, мы считаем возможным сочетанное участие реактинового и иммунокомплексного механизмов в развитии



аллергического воспаления при распространенных формах экземы и нейродермита.

Результаты проведенных исследований указывают на функциональный характер изменений системы комплемента и его компонентов С1-С5, и в то же время на возможность истощения и срыва этой системы при напряженности и неадекватности адаптационных возможностей организма больного ребенка.

Практическая ценность работы заключается в том, что на основании полученных данных по исследованию изменений уровней ЦИК, уровня общего IgE в сыворотке крови во взаимосвязи с системой комплемента и установлении их роли в аллергических реакциях, возникла возможность активно влиять на восстановление нарушенных функций, в частности, системы комплемента, используя продигозан в терапии детей с аллергическим диатезом при наиболее неблагоприятном течении процесса, т.е. при распространенных формах экземы и нейродермита.

## ВЫВОДЫ

1. Концентрация ЦИК в сыворотке крови при различных эволютивных формах аллергического диатеза у детей зависит от клинической стадии манифестных проявлений, распространенности поражения кожи: от умеренного повышения концентрации ЦИК при аллергическом конституциональном дерматите до высоких показателей уровня ЦИК при диссеминированных формах экземы и нейродермита.

2. Снижение общей функциональной активности комплемента и его компонентов (C1, C2, C3, C4, C5) соответствует клинической форме, фазе течения, распространенности патологического процесса и наличию очагов хронической инфекции у детей.

3. Установлена обратная корреляционная связь между концентрацией ЦИК и уровнем функциональной активности системы комплемента, сила и характер которой определяются степенью тяжести манифестных проявлений аллергического диатеза в периоде обострения. Гетерогенность иммуноглобулинового спектра ЦИК, их размер коррелирует с характером течения и клиническими проявлениями заболевания и определяет направление активации системы комплемента по альтернативному или классическому пути.

4. Восстановление нормального содержания ЦИК и функциональной активности системы комплемента под влиянием комплексной терапии в периоде клинического улучшения выявлено у детей с аллергическим конституциональным дерматитом, ограниченной экземой и нейродермитом. Тенденция к нормализации указанных показателей отмечена лишь у небольшой части обследованных детей с распространенными формами экземы и нейродермита,

что отражает незавершенность патологического процесса к моменту исчезновения кожных проявлений.

5. Изменения комплементарного профиля родителей — снижение C3 и повышение уровня C4 — влияют на формирование комплементарной системы их детей и на течение иммуного аллергического воспаления.

6. Парентеральное назначение продиализана детям с диссеминированными формами экземы и нейродермита способствует положительному эффекту в направлении модуляции процессов нарушенного равновесия в системе комплемента и создания условий для элиминации ЦИК.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные закономерности формирования иммунопатологических механизмов аллергических реакций при участии ЦИК и системы комплемента, ключевых компонентов C1-C5, позволяет считать их важным звеном в патогенезе кожных эволютивных форм аллергического диатеза и учитывать при оценке тяжести состояния детей, в прогнозе патологического процесса и назначении дифференцированной терапии.

2. При оценке состояния неспецифических факторов защиты у детей с различными кожными эволютивными формами аллергического диатеза, у них следует проводить одновременно определение комплементарного профиля как у детей, так и их родителей наряду с изучением особенностей аллергоанамнеза.

3. Значительное влияние лекарственной аллергии на формирование сенсибилизации и состояние неспецифических факторов защиты (систему комплемента) создает необходимость диф-

фференцированного подхода к терапии детей с аллергическим диатезом.

4. При длительно текущем диссеминированном нейродермите и экземе с трансформацией в нейродермит, особенно с сопутствующими очагами хронической инфекции, целесообразно включение в комплексную терапию продиализана, обладающего положительным эффектом в направлении нормализации регуляции метаболизма комплемента, способствующего достижению хорошего клинического эффекта.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Общая аллергология.- М.: Медицина, 1978.- 464 с.
2. Адо А.Д. Современные проблемы аллергических реакций.- Вестн. АМН СССР, 1979, № 1, с.34-43.
3. Адо А.Д. Аллергология без иммунологии.- Клиническая медицина, 1983, № 5, с.4-7.
4. Адо А.Д., Холмогорова Т.Г. Иммуноглобулины и различные аллергические заболевания.- В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М., 1983, с.1-3.
5. Алексин Б.К., Калимуллина Д.Х. Фармакологический анализ механизма действия продигозана.- Антибиотики, 1983, т.28, № 6, с.442-446.
6. Антоньев А.А., Суворова К.Н. Атопические поражения кожи.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1978, № 7, с.8-14.
7. Астафьева Н.Г. Особенности формирования лекарственной непереносимости у больных преастьмой.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.399.
8. Бабушкин Б.А., Громада Н.Е. О механизмах развития аллергического диатеза у детей.- Педиатрия, 1985, № 1, с.30-33.
9. Бабушкин Б.А. Концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови детей с аллергическим диатезом в динамике патологического процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Свердловск, 1985.- 16 с.
10. Балаболкина И.И., Кузнецова Н.И., Смирнова Л.Р. Состояние иммунологического статуса детей с инфекционно-аллергическими заболеваниями респираторного тракта.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл.

Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с. 139-140.

11. Беклемышев Н.Д. Возможные механизмы иммунологических стадий аллергических реакций при инфекционно-аллергической бронхиальной астме.- В кн.: Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии. Алма-Ата, 1982, с. 8-13.

12. Беклемышев Н.Д. Обратные связи в регуляции интенсивности аллергических реакций немедленного типа.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с. 152-153.

13. Березная Н.М. Некоторые дискуссионные вопросы аллергологии и перспективы дальнейших исследований.- В кн.: Механизмы формирования аллергических заболеваний и принципы терапии. Киев: Здоров'я, 1981, с. 166-166.

14. Березина А.А. Поствакцинальные аллергические реакции и осложнения у детей и их профилактика.- Педиатрия, 1974, № 5, с. 86.

15. Бернштейн А. Справочник статистических решений.- М.: Статистика, 1968.- 162 с.

16. Брагинская В.П., Соколова А.Ф. Активная иммунизация и профилактика поствакцинальных осложнений.- М.: Медицина, 1977, с. 39-43.

17. Бородин Ю.П., Самсонов В.А., Большакова Г.М. и др. О бытовой, пылевой, бактериальной аллергии у больных экземой и нейродермитом и специфическая их гипосенсибилизация.- Сов. медицина, 1976, № 7, с. 99-102.

18. Бронштейн А.Я. Циркулирующие иммунные комплексы у здоровых детей.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с. 160-161.

19. Вавилова Л.М., Козлов Л.В., Голосова Т.В. Определе-



ние функциональной активности системы комплемента.- Лаб.дело, 1984, № 12, с.743-746.

20. Ведрова И.Н., Баландина Л.П. Некоторые вопросы состояния вегетативной нервной системы у детей больных нейродермитом.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1980, № 1, с.35-38.

21. Ведрова И.Н., Кряжева С.С., Михайлова М.Б. Наследственные дерматозы и синдромы в детской дерматологической практике.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1981, № 11, с.20-24.

22. Векслер И.Г. Сравнительное изучение влияния некоторых неспецифических стимуляторов на иммунный ответ организма.- Бюл.эксперим.биологии и медицины, 1980, № 7, с.64-67.

23. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей.- Педиатрия, 1984, № 12, с.3-9.

24. Вельтищев Ю.Е., Капустян А.М. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функций биологических мембран: /Научный обзор/. - М.: Медицина, 1982.- 69 с.

25. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. О роли структурно-функциональных изменений биологических мембран в патогенезе атопической аллергии у детей.- Вопр.охраны материнства и детства, 1983, № 9, с.3-10.

26. Венглинская Е.А. Фагоцитарная функции макрофагов крови при аллергическом воспалении.- В кн.: Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Тез.докл.УП зон.науч.конф. Челябинск, вып.9, 1984, с.23.

27. Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки наблюдений в области физиологии.- М.: Медицина, 1974.- 151 с.

28. Верескова С.А., Паньшин А.Г., Туманова Л.А., Маковкин В.И. Результаты исследования циркулирующих иммунных комплексов при гломерулонефрите у детей.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. Тез.докл. Всесоюз. науч.конф. М., 1983, с.180-182.

29. Виноградова Н.А., Виноградов А.И. Система трех посредников при аллергическом диатезе у детей.- В кн.: Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности. Свердловск, 1983, с.151-152.

30. Виноградова Т.В., Стефани Д.В., Капелько М.А., Марченко М.А. Показатели циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности нейтрофилов у новорожденных.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз.науч.конф. М., 1983, с.27-28.

31. Виноградова Т.В., Турпигею О.Ю., Нестеренко В.Н., Стефани Д.В. Сопоставление результатов исследования циркулирующих иммунных комплексов, полученных методом преципитации полиэтиленгликолем и латекс-тестом.- Лаб.дело, 1984, № 12, с.734-736.

32. Воронцов И.М. Проблемы пищевой аллергии у детей: (лекция).- Вопр.охраны материнства и детства, 1983, № 12, с.13-17.

33. Воронцов И.М., Зисельсон А.Д., Маталыгина О.А., Соколова И.Б. Этапы формирования сенсibilизации у детей с аллергическим диатезом.- Вопр.охраны материнства и детства,

1978, т.23, № 2, с.3-6.

34. Гарина Т.А. К вопросу об эпидемиологии атопического дерматита.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1978, № 11, с.14-18.

35. Гербер В.Х. Экссудативный диатез и заболевания ЛОР-органов у детей дошкольного возраста.- Педиатрия, 1964, № 12, с.41-43.

36. Гervазиева В.Б., Сальникова С.И., Овсянникова И.Г. Определение IgE у детей после АКДС-вакцинации.- В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М., 1983, с.34-95.

37. Гогобашвили Н.В., Мандиавидзе Н.Ш., Ширяев Н.Т., Гзиршвили М.А. Уровень иммуноглобулинов у новорожденных детей и их матерей с учетом аллергической отягощенности.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М., 1983, с.31-32.

38. Гольдштейн Л.М. Роль сопутствующих заболеваний в патогенезе некоторых зудящих дерматозов у детей.- Вопр.охраны материнства и детства, 1971, № 10, с.36-37.

39. Гордеева Г.Ф., Балаболкин И.И. Некоторые показатели функциональной активности поджелудочной железы у детей с пищевой аллергией.- В кн.: Заболевания органов дыхания и пищеварения и аллергия у детей: Тез.докл. IV съезда педиатров БССР. Минск, 1981, с.214.

40. Горланов И.А. Активность Т-лимфоцитов супрессоров у детей больных нейродермитом.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1980, № 9, с.10-14.

41. Горланов И.А. О содержании иммуноглобулинов у детей больных нейродермитом.- Вопр.дет.дерматологии. Л., 1980, вып.5, с.9-12.

42. Градинаров А.М. Состояние адаптационно-защитных механизмов у детей с кожными проявлениями аллергического диатеза в раннем возрасте (система сывороточных иммуноглобулинов, некоторые показатели биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов).— Дис. ... канд.мед.наук.— Свердловск, 1976.— 146 с.

43. Градинаров А.М., Синявская О.А., Виноградова Н.А. и др. Естественный иммунитет и неспецифическая адаптация у детей с аллергическим диатезом.— В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез.докл.УІ науч.конф. вып.8. Челябинск, 1982, с.23-29.

44. Гребнева Г.В. Влияние аллергически измененной реактивности у детей раннего возраста на течение ОРЗ и особенности подхода к медикаментозной терапии.— В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.184-186.

45. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных.— Лаб.дело, 1981, № 8, с.493-495.

46. Гуцин И.С. Возможный способ активации клеток-мишеней (тучных клеток) аллергической реакции.— Иммунология, 1980, № 1, с.80-83.

47. Гуцин И.С., Читаева В.Г., Зебрев А.И. и др. Некоторые формы IgE- и IgG-опосредованного высвобождения гистамина из клеток-мишеней аллергической реакции.— В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.192-193.

48. Галлинг Э.В. Аллергия как проявление иммунодефицитных состояний.— Врачеб.дело, 1979, № 1, с.73-77.

49. Даниелян Э.Е. Продигиозан в комплексной терапии экземы, нейродермита и чесотки у детей.— Вестн.дерматологии и

венерологии, 1970, № 12, с.50-52.

50. Елецкий А.Ю. Иммунологические нарушения при экземе у детей и их родителей.- Педиатрия, 1981, № 12, с.36-37.

51. Елиневская Г.Ф. Предрасположенность к аллергиям детей раннего возраста с аномалиями конституции.- Здравоохранение Белоруссии, 1980, № 8, с.25-27.

52. Елиневская Г.Ф. Особенности иммунологической реактивности и течения пневмонии у детей раннего возраста с экссудативно-лимфатическим диатезом.- В кн.: Заболевания органов дыхания, пищеварения и аллергии у детей: Тез.докл. Минск, 1981, с.26-27.

53. Елисеева И.И., Рукавишников В.О. Группировка, корреляция, распознавание образов: (Статистические методы классификации и изменений связи).- М.: Статистика, 1977.- 144 с.

54. Ермакова Р.К. Формирование поливалентной аллергии к аллергенам инфекционной природы и антибиотикам.- В кн.: Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии. Алма-Ата, 1982, т.XIV, с.63-68.

55. Жаргина А.Х., Свиридова Л.П., Хлопик И.З. Уровень циркулирующих иммунных комплексов у детей с гломерулонефритом и пиелонефритом.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.185-186.

56. Жуковский М.А., Константинова Н.А., Горгаладзе М.Р. Диагностическое значение определения циркулирующих иммунных комплексов при аутоиммунном тиреоидите у детей.- Педиатрия, 1985, № 8, с.38-41.

57. Жуматова Г.Г. Бактериальная аллергия в патогенезе экземы и нейродермита у детей.- Здравоохранение Казахстана,

1975, № 3, с.47-50.

58. Куравлев Ю.В., Супрун Л.Я., Новикова В.И. Роль иммунных комплексов в патогенезе некоторых заболеваний.- В кн.: Иммунодиагностика и иммунотерапия в онкологии и хирургии: Тез.докл. Всесоюз.конф. Томск, 1981, с.28-29.

59. Закс Л. Статистическое оценивание.- М.: Статистика, 1976.- 598 с.

60. Замотаев И.П., Мутина Е.С., Польшер А.А. Исследование иммунологических механизмов лекарственной аллергии.- Сов. медицина, 1980, № 2, с.3-5.

61. Зверькова Ф.А., Островский А.Д., Корнишева В.Г. Факторы иммунологической защиты при экземе и нейродермите у детей.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1980, № 3, с.4-7.

62. Зеленцова В.Л., Кокорева Л.В., Шигин Ю.С. Особенности функционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей с аллергодерматозами.- В кн.: Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности. Свердловск, 1983, с.153-155.

63. Ивалов А.А. Система комплемента, структура, функции, средства угнетения.- Успехи современной биологии, 1977, т.83, вып.2, с.251-264.

64. Иванова М.М., Насонов Е.Л. Циркулирующие иммунные комплексы (ПЭГ-тест) при системной красной волчанке.- Терапевт.архив, 1982, № 6, с.63.

65. Илинская Л.М., Краснощекова Н.Н., Абраменко Л.И. и др. Некоторые показатели иммунологической реактивности у детей с аллергическим диатезом.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.



конф. М., 1983, с. 148-149.

66. Исаева Л.А. Роль аллергии в патогенезе коллагеновых заболеваний. - В кн.: Материалы Девятого Всесоюзного съезда детских врачей. Тбилиси, 1967, с. 44-45.

67. Калинин А.Г., Вардanian И.К., Пинегин Б.В. Различное действие супраоптимальной дозы антигена и иммунных комплексов на формирование субпопуляций Т- и В-клеток. - Иммунология, 1983, № 2, с. 47-49.

68. Калужин Г.А., Дерюгина М.Н., Врублевская М.В. Организация диспансеризации детей с экссудативным диатезом. - Здравсохранение Белоруссии, 1974, № 12, с. 55-59.

69. Каракулина Л.П., Милевская И.П. Некоторые показатели бактериальной аллергии у детей больных нейродермитом и экземой. - Вопросы детской дерматологии. Л., 1980, вып. 5, с. 41-43.

70. Кац П.Д., Аметов А.С., Рагимов А.А. и др. Иммунологическая реактивность детей с отягощенным по аллергии семейным анамнезом. - Педиатрия, 1985, № 1, с. 27-30.

71. Калкин К.П., Кубасъ В.Т. Система комплемента и ее активность: (обзор). - Иммунология, 1981, № 1, с. 27-35.

72. Кашкин К.П., Караев З.О. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. - Л.: Медицина, 1984. - 200 с.

73. Кирдей Б.Г., Нечаев В.И. Значение фиксации иммунных комплексов на рецепторах эритроцитов в усилении деструкции этих клеток при иммунизации. - В кн.: Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. VII науч. конф. Челябинск, 1984, вып. 9, с. 57-58.

74. Ковалев Б.М. Фракции комплемента (C1, C2, C3, C4) и их

продукты.- В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных заболеваниях и патологических состояниях. Челябинск, 1980, вып.9, с.9-10.

75. Козлов Л.В., Зинченко А.А., Соликов Л.С. и др. Механизм активации комплемента человека иммуностимуляторами из клеточных стенок бактерий.- Биорган.химия, 1983, т.9, № 8, с.1047-1055.

76. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шинкев Э.К. Нейро-гуморальное обеспечение иммунного гомеостаза.- Л.: Наука, 1978.- 176 с.

77. Корнишева В.Г. Факторы иммунологической защиты и микробной аллергии у детей больных экземой и нейродермитом: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.- Л., 1981.- 24 с.

78. Король Л.А. Система комплемента (обзор).- Физиологический журнал, 1977, т.23, № 3, с.408-416.

79. Костюченко Г.И., Волощенко Л.Г. Участие комплемента в аллергических реакциях.- В кн.: Иммунологические механизмы в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний сосудов и внутренних органов. Барнаул, 1980, с.23-24.

80. Крылова И.Г. Функциональное состояние почек у детей больных экземой и нейродермитом.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1977, № 4, с.52-56.

81. Крутлый И.М., Халитова Р.Г. Роль аллергии при аценоидях у детей.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.241-242.

82. Кузнецов Н.Н. Роль антитромбина III и фибринолиза в гемокоагуляционных нарушениях у детей с аллергическим диатезом и иммунокомплексными заболеваниями в сравнительном аспекте: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.- Свердловск, 1982.- 22 с.

83. Кузнецова А.В. Циркулирующие иммунные комплексы у новорожденных детей с аллергическим диатезом, больных пневмонией.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.45.

84. Кульберг А.Я. Роль комплексов антиген-антитело в подавлении активности лимфоцитов и супрессии иммунного ответа.- Иммунология, 1982, № 4, с.12-19.

85. Лаврищева Н.А., Горбачева Л.И. О лекарственных дерматозах у детей.- В кн.: Заболевания органов дыхания и пищеварения и аллергии у детей: Тез.докл. IV съезда педиатров БССР. Минск, 1981, с.179.

86. Лазарева Д.Н., Алексин Е.К. Стимуляторы иммунитета.- М.: Медицина, 1985.- 256 с.

87. Левина С.Г., Мяздрикова И.А., Паршенкова О.А. Изучение взаимосвязи IgE с другими иммунологическими показателями.- В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М.,1983, с.210-219.

88. Левицкая Е.Б. Влияние инфекционной патологии матери на становление иммунитета у детей первых месяцев жизни.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.46.

89. Лесков В.П., Халатян Н.А., Гушин И.С. Структура и функции рецептора для Fc-фрагмента IgG. - Иммунология,1981, № 1, с.17-26.

90. Литовченко Л.М. Состояние системы комплемента у детей, больных бронхиальной астмой при санаторно-курортном лечении.- В кн.: Труды /Крымский медицинский институт, 1981, вып.87, с.90-92.

91. Литовченко Л.М. Некоторые показатели системы комплемента у детей при бронхиальной астме.- В кн.: Иммунология и

аллергия. Киев, 1982, вып.16, с.42-44.

92. Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К. О патогенезе экссудативно-катарального диатеза.- *Вопр.охраны материнства и детства*, 1979, т.24, № 2, с.35-41.

93. Мальцев В.И. Иммунологический контроль применения продигозана при лечении острых пневмоний.- *Врачеб.дело*, 1980, № 10, с.91-92.

94. Марьясис Е.Д., Старокожко Л.Е. Роль бактериальной аллергии в развитии нейродермита у детей и методы патогенетической терапии.- *Вестн.дерматологии и венерологии*, 1983, № 6, с.52-56.

95. Маталыгина О.А. О спектре сенсибилизации и клинических проявлений пищевой аллергии у детей.- *Вопр.охраны материнства и детства*, 1978, № 12, с.8-12.

96. Маталыгина О.А., Нишева Е.С., Новик Г.А. Возможности различных иммунологических методов обследования для выявления ведущего звена патогенеза при пищевой аллергии у детей.- В кн.: *Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.153.*

97. Маянская И.В., Шабунина Е.И. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке детей с хроническим гепатитом.- В кн.: *Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.249.*

98. Менин М.В., Павлова И.В. Клинические и иммунологические особенности острой пневмонии у детей первого года жизни на фоне аллергического диатеза.- В кн.: *Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.264-266.*

99. Миллербек Е.Х., Лаан И.Ю., Луйга Э.Э., Раннуда У.Х. Влияние лекарственной непереносимости на иммунологические по-

казатели у детей.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с. 155.

100. Миракилова А.М., Мухамедиева С.М. Проявление пищевой и лекарственной аллергии у детей.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с. 268-269.

101. Михайлова З.М. Методологические аспекты иммунологических исследований в педиатрии.- Педиатрия, 1985, № 1, с. 7-11.

102. Михайлова З.М., Машкова А.В., Михеева Г.А. Особенности иммунологических реакций у детей и значение их при аллергии.- В кн.: Аллергические заболевания у детей. М., 1971, с. 26-40.

103. Михайлова З.М., Вязкова М.Г. Влияние поздних токсемикозов беременности на некоторые иммунологические показатели у новорожденных.- Вопр. охраны материнства и детства, 1979, т. 24, № 1, с. 36-40.

104. Мологиллов В.А., Бурнашева Р.Х. Иммунные комплексы при инфекционно-аллергических заболеваниях и их динамика при специфической иммунотерапии.- Иммунология, 1983, № 3, с. 74-75.

105. Мукузникова М.Г. К вопросу о распространенности экссудативно-катарального диатеза среди детей первых трех лет жизни.- Вопр. охраны материнства и детства, 1971, № 7, с. 88-89.

106. Настаушева Т.Л., Константинова Н.А. Определение комплементарной активности сыворотки крови и циркулирующих иммунных комплексов при гломерулонефрите у детей.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с. 197.

107. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия.- М.: Медицина, 1983.- 192 с.
108. Огородова Т.С., Волощенко Л.Г., Полушкин Б.В. Роль комплемента и кининовой системы в механизме аллергоидных реакций.- В кн.: Механизмы иммунопатологических реакций. Томск, 1981, с.140-143.
109. Островский А.Д., Зверькова Ф.А., Корнишева В.Г. Факторы неспецифической защиты при экземе и нейродермите у детей.- В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез.докл. науч.конф. Челябинск, 1980, вып.7, с.99-100.
110. Парцалис Е.М. Состояние местного иммунитета пищеварительной системы у детей с пищевой аллергией.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз.науч.конф. М.,1983, с.158-159.
111. Парцалис Е.М., Ревякина В.А. Состояние местного иммунитета пищеварительного тракта у детей с пищевой аллергией.- Педиатрия, 1983, № 12, с.19-21.
112. Первинов Ю.В., Эльберт Л.Б. Иммунные комплексы при вирусных инфекциях.- М.: Медицина, 1984.- 160 с.
113. Петров В.И., Аванченко В.Г., Иммухаметов А.А., Мальцева Н.Н. Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции.- Иммунология, 1983, № 3, с.57-59.
114. Пинегин Б.В., Калининвич А.Г., Варданян И.К. и др. Влияние преформированных иммунных комплексов из IgG антител и эритроцитов барана на формирование популяций иммунокомпетентных клеток.- Иммунология, 1982, № 4, с.39-42.



115. Подушкин Б.В., Волощенко Л.Г. Комплемент и медиаторы аллергических и аллергоидных реакций.- В кн.: Механизмы патологических реакций /Томский медицинский институт, 1983, т.3, с.201-203.

116. Поляк А.И., Ващенко Т.Б., Харьков А.С. О значении иммунных комплексов в патогенезе аллергических и неаллергических заболеваний.- В кн.: Иммунологические аспекты инфекционной патологии: Тез.докл. Таллин, 1981, с.176-177.

117. Потемкина А.М. Возрастание эволюции аллергии у детей.- В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М., 1983, с.255-266.

118. Пилцый В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.: Медицина, 1984.- 272 с.

119. Райzman С.М. Значение комплемента на ранних стадиях анафилактических реакций.- В кн.: Лабораторно-инструментальные методы ранней диагностики в клинической медицине. Л., 1980, с.53-58.

120. Растунова Г.А., Щербакова Э.Г., Круглова И.С. Протидиозан как активатор перитонеальных макрофагов.- Антибиотики, 1981, № 6, с. 465-468.

121. Ревякина В.А. Характеристика иммунологической реактивности детей с кожными проявлениями пищевой аллергии.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М., 1983, с.161-162.

122. Романова Н.А., Алимова Н.З. Прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови детей больных ревматоидным артритом.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч. конф. М., 1983, с.223-224.

123. Рудакова О.С., Сейкетова О.Ж., Оразымбетова Ж.А. Титр комплемента у больных дерматозами (псориаз, нейродермит, экзема).— В кн.: Венерические и кожные заболевания, Алма-Ата, 1981, с.86—88.

124. Севашевич А.В. Динамика содержания витамина А и каротина в крови детей, больных экземой и нейродермитом.— В кн.: Вопросы детской дерматологии. Л., 1974, с.26—29.

125. Севашевич А.В., Шемеровская Т.Т. Иммунные комплексы в крови у детей, больных экземой и нейродермитом.— Вопросы детской дерматологии, Л., 1980, вып.5, с.12—15.

126. Сивак В.П. Опыт изучения иммунологической реактивности и некоторых показателей неспецифической резистентности организма у детей, больных экземой и нейродермитом: Тез.докл. У Всерос.съезда дерматологов и венерологов.— Владимир, 1983, с.187—188.

127. Сиявская О.А. Материалы по изучению этиологии, патогенеза и терапии экссудативного диатеза у детей.— Дис. ... д-ра мед.наук.— Свердловск, 1968.— 540 с.

128. Сиявская О.А. Современные представления об экссудативном диатезе у детей.— Вопр.охраны материнства и детства, 1978, т.23, № 10, с.10—16.

129. Сиявская О.А. Аллергический диатез у детей раннего возраста (клиника, лечение, диспансеризация): учебно-методическое пособие.— Свердловск, 1980.— 68 с.

130. Сиявская О.А. Детская клиническая аллергология (Аллергический диатез, его эволютивные кожные формы). Актуальные вопросы, перспективы: Актовая речь.— Свердловск, 1985.— 25 с.

131. Синявская О.А., Торопова Н.П., Градинаров А.М.  
Значение санации желчевыводящих путей в комплексе патогенетической терапии аллергических дерматозов у детей.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1974, № 12, с.52-56.
132. Синявская О.А., Градинаров А.М., Кузнецова С.Т. и др. Дифференцированный подход к терапии детей с аллергическим диатезом в зависимости от характера адаптационнозащитных функций.- В кн.: Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии. М., 1982, с.51-55.
133. Синявская О.А., Бабушкин Б.А., Градинаров А.М. и др. Реактивность детей с аллергическим диатезом.- В кн.: Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности. Свердловск, 1983, с.150-151.
134. Синявская О.А., Бабушкин А.А., Градинаров А.М. и др. Влияние унаследованных и фенотипических факторов на иммунологическую реактивность детей с аллергическим диатезом в раннем возрасте.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез.докл. Всесоюз.науч.конф. М., 1983, с.165-166.
135. Скрипкин В.К., Бакулин М.П., Кийданова Н.М. и др. Некоторые вопросы неинфекционной аллергии при аллергических дерматозах у детей.- Вопр.охраны материнства и детства, 1973, № 9, с.51-56.
136. Скрипкин В.К., Ведрова И.Н., Шахтмейстер В.И. Роль нарушений межклеточного обмена в патогенезе некоторых дерматозов у детей.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1975, № 10, с.15-17.

137. Скрипкин Ю.К., Ведрова И.Н., Дураский Ф.Г. Экскреция глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников у детей, страдающих диффузным нейродермитом. - Вестн. дерматологии и венерологии, 1981, № 1, с. 8-13.

138. Соколова Т.С. Значение иммунологических показателей в оценке некоторых методов лечения атопических заболеваний у детей. - В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с. 166-167.

139. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Ропаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. - Л.: Медицина, 1977. - 120 с.

140. Соколова Т.С., Фокина Т.В., Ботвиньева В.В., Иванова В.Г. Особенности иммунологической реактивности при аллергических заболеваниях у детей. - Вестн. АМН СССР, 1978, № 7, с. 18-24.

141. Соколова Т.С., Ропаль Н.И., Захицов Ю.В., Башинлов Н.В. Побочные явления антигистаминных препаратов у детей с аллергическими заболеваниями. - В кн.: Побочное действие лекарственных средств: Тез. докл. IV Всесоюз. конф. М., 1982, с. 73-75.

142. Соколова Т.С., Кошель И.В., Банченко Г.В. Побочные явления лекарственной терапии у детей. - Л.: Медицина, 1983. - 149 с.

143. Соломенко Н.Н., Осин А.Я. Клиническая реализация медикаментозной сенсibilизации мать - плод. - В кн.: Аллергические заболевания у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. Саратов, 1978, с. 313-315.

144. Станкевич З.А. Особенности рахита при экссудативно-катаральном диатезе у детей. - Здравоохранение Белоруссии,

1978, № 9, с.51-53.

145. Стрелков Р.Б. Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблиц.- Сухуми: Аламара, 1966.- 42 с.

146. Стручков П.В., Константинова Н.А. Динамическое изучение патогенетических свойств иммунных комплексов.- В кн.: Актуальные вопросы иммунологии, аллергологии и молекулярной биологии. Краснодар, 1983, с.154-155.

147. Студеникин М.Я., Соколова Т.С. Аллергические заболевания у детей.- М.: Медицина, 1971.- 232 с.

148. Студеникин А.А., Никитина М.Н., Резникова Л.С. и др. Значение аллергии и генетических факторов в патогенезе экземы и нейродермита у детей.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1973, № 8, с.3-10.

149. Студеникин А.А., Фролов Е.П. Новое в изучении патогенеза экземы.- Вестн.дерматологии и венерологии, 1979, № 11, с.3-8.

150. Сура В.В., Насонов Е.Л., Борисов И.А., Тимофеева Е.Б. Клинико - патогенетические закономерности болезней иммунных комплексов.- Терапевт.архив, 1980, № 12, с.3-10.

151. Тананко Э.М., Нагорная И.Н., Лазаренко Л.И. Циркулирующие иммунные комплексы у больных с некоторыми аллергическими заболеваниями.- В кн.: Новые методы для медицинской практики и медико-биологических исследований. Новосибирск, 1983, с.41-42.

152. Телегина М.Ф. Активность комплемента и лизоцима в динамике острой пневмонии при аллергическом диатезе у детей раннего возраста.- В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных физических и патологических состояниях: Тез.

докл.науч.конф., Челябинск, 1980, вып.7, с.84-85.

153. Талеутаева Г.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с аллергическим диатезом.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с.171-172.

154. Терлецкая Р.Н. Клинико-иммунологические сопоставления при бронхиальной астме с проявлениями пищевой аллергии у детей раннего возраста.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с.170.

155. Терлецкая Р.Н., Мизерницкая О.Н., Зубовский Г.А., Прозоровская К.Н. Пищевая аллергия при бронхиальной астме у детей раннего возраста.- Вопр. охраны материнства и детства, 1978, № 10, с.33-39.

156. Торопова Н.П. Клинико-патогенетические особенности нейродермита у детей при заболеваниях органов пищеварения и организации лечебно-профилактической помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Свердловск, 1981.- 36 с.

157. Торопова Н.П., Градинаров А.М., Валова Н.А. Показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы и функционального состояния билиарной системы у детей с нейродермитом.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1980, № 3, с.8-12.

158. Торопова Н.П., Колпакова Н.Л., Хаймин В.М. Типы дисиммуноглобулинемий у детей с аллергодерматозами в различные возрастные периоды.- В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983, с.170-171.

159. Тряпичников П.Ф. О патогенезе кожных проявлений гельминтозов.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1978, № 2,



с.28-32.

160. Тургунбаева О.Т., Златковская Н.М., Клейменова И.С. Пролитиозан в профилактике и лечении респираторных и кишечных инфекций у детей.- Ташкент: Медицина, 1981.- 96 с.

161. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.- М.: Медицина, 1975.- 295 с.

162. Усов И.Н., Елиневская Г.Ф., Митрошенко И.В., Присевок Е.К. Применение стимуляторов неспецифической резистентности организма у детей с аллергическим диатезом.- Здоровоохранение Белоруссии, 1984, № 7, с.29-31.

163. Федорич В.Н. Влияние соотношения ингредиентов в комплексе антиген-антитело на уровне комплементарной активности комплементсвязывающих антител.- В кн.: XI съезд терапевтов СССР: Тез.докл. Харьков, 1982, с.90-92.

164. Философова Т.Г., Фастовская Е.Н., Оксипук В.Г. и др. Некоторые критерии оценки состояния иммунологической реактивности детей при респираторной аллергии и экссудативном диатезе.- Детские инфекции. Киев, 1982, вып.12, с.21-30.

165. Фролов Е.П. Патогенетические основы аллергодерматозов.- В кн.: Кожа (строение, функция, общая патология и терапия)/Под ред.А.М.Чернуха, Е.П.Фролова.- М.: Медицина, 1982, с.272-285.

166. Хамидулина А.Х., Петрова Г.П., Кузнецова А.В., Петрова Т.И. Поствакцинальные осложнения у детей с аллергической реактивностью.- Вопр.охраны материнства и детства, 1978, т.23, № 2, с.84.

167. Харитоновна А.В., Бабина Р.Т. Состояние ферментативной активности клеток крови у детей с железodefицитной анемией на фоне аллергического диатеза.- В кн.: Факторы клеточно-

го и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск, 1984, вып.9, с.151-152.

168. Царегородцев А.Д., Нестерова Л.П., Малышева Л.М. Циркулирующие иммунные комплексы при аденовирусной инфекции у детей раннего возраста.- Педиатрия, 1985, № 3, с.56-57.

169. Чеботарева В.Д., Маиданик В.Г., Багдасарова И.В., Бурлай В.Г. Состав антител циркулирующих иммунных комплексов при гломерулонефрите у детей.- Педиатрия, 1985, № 10, с.18-20.

170. Ченчикова Э.П. Механизм комплементарной активности.- Журн.микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1978, т.7, с.21-31.

171. Ченчикова Э.П. Роль иммунологических факторов в развитии гломерулонефрита.- Педиатрия, 1985, № 10, с.14-18.

172. Чернух А.М., Фролов Е.П. Воспаление кожи.- В кн.: Кожа (Строение, функция, общая патология и терапия). М.: Медицина, 1982, с.193-230.

173. Чернух А.М., Фролов Е.П., Шатилова Н.В. Иммунопатологические процессы кожи.- В кн.: Кожа (Строение, функция, общая патология и терапия). М.: Медицина, 1982, с.230-272.

173. Чигринцева Л.М. Экзема у детей раннего возраста.- В кн.: Особенности физиологии и патологии детей раннего возраста. Саратов, 1984, с.95-96.

174. Чухловина М.Г., Мугандина Т.И., Смирнова Т.И., Орлов А.В. Особенности течения острых бронхолегочных заболеваний у детей с аллергическим диатезом: Тез.ХI Всесоюз.съезда детских врачей.- М.,1982, с.348.

175. Шамова Н.Г. К вопросу становления сочетанных форм аллергических заболеваний у детей.- Казан.мед.журнал, 1974, № 4, с.12-13.

176. Шаробаро В.Е., Подрес Э.А. Влияние экссудативного диатеза на течение кишечных инфекций у детей.- *Вопр. охраны материнства и детства*, 1980, № 8, с.70.

177. Пятилова Н.В., Фролов Е.П., Каламзарян А.А. Основные проявления иммунологических нарушений у больных с распространенными дерматозами и их патогенетическое значение.- *Вестн.дерматологии и венерологии*, 1980, № 8, с.26-33.

178. Шевляков Л.В., Кравченко Л.В., Романчик О.И. О нарушении всасывательной функции кишечника у больных псориазом и экземой.- *Вестн.дерматологии и венерологии*, 1980, № 7, с.10-13.

179. Шилов Е.М., Тареева И.Е. Механизмы образования и патогенетическая роль иммунных комплексов при гломерулонефрите.- *Иммунология*, 1983, № 3, с.5-13.

180. Щущий И.В., Антоненко В.Т., Дяченко Е.И., Ягодка В.С. Особенности регуляции иммунного гомеостаза у детей различных возрастных групп, больных экземой и атопическим дерматитом.- В кн.: *Регуляция иммунного гомеостаза*. Л., 1982, с.252-253.

181. Эренберг А. Анализ и интерпретация статистических данных.- М.: Финансы и статистика, 1981.- 405 с.

182. Ялут С.И. Иммунологические механизмы предрасположенности.- *Патол.физиология и эксперимент.терапия*, 1980, вып.3, с.66-72.

183. Cormane R.H., Asghar S.S. Иммунология и болезни кожи: Пер. с англ.- М.: Медицина, 1983.- 256 с.

184. Dick G. Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний: Пер.с англ.- М.: Медицина, 1982.- 574 с.

185. Osvath Pal. Аллергические и иммунологические бо-

лезни детского возраста: Пер.с венгерского.- Budapest: Akademiai Kiado, 1983.- 249 с.

186. Raddy S. Функции регуляторных белков при классическом и альтернативном путях активации комплемента.- В кн.: Последние достижения в клинической иммунологии: Пер.с англ. /Под ред. Р.А.Томпсона.- М.: Медицина, 1983.- 496 с.

187. Abdou N.I., Wall H., Lindsley H.B. et al. Network theory in autoimmunity. In vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idipatic antibody in system lupus erythematosus. - J. Clin. Invest., 1981, v. 67, N 5, p. 1297-1304.

188. Adinolfi M., Zenthon J. Complement and disease: a review. - J. Roy. Soc. Med., 1982, v. 75, N 2, p. 121-123.

189. Anderson J.A., August Ch. S., Bellanti J.A. et al. Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. Ed. by C.W. Bierman, D.S. Pearlman - Philadelphia etc.: Saunders, 1980. - XXVI, 837 p.

190. Asghar S.S., Kammeifer A., Van Joost Th., Cormane R.H. Hypocomplementemia in a patient with drug reaction caused. - J. Mol. Med., 1979, v. 3, N 1, p. 279-287.

191. Atherton D.J., Allergy and atopic eczema. - Clin. exp. Dermatol., 1981, v. 6, N 2, p. 191-203.

192. Barnetson R. StC., Ferguson A., Drummond H. Precipitating antibodies to foods in atopic eczema. - Brit. J. Dermatol., 1982, v. 107. Suppl. 22, p. 15.

193. Beard L.J., Thong Y.H., Turner T.W. The immunological status of children with atopic dermatitis. - Acta Paediatr. Scand., 1981, v. 70, N 4, p. 551-555.

194. Benveniste J., Henson P.M., Cochrane C.G. Leucocyte-

dependent histamine release from rabbit platelets. - J. exp. Med., 1972, v. 136, N 6, p. 1356-1377.

195. Berrens J., Rijswijk-Verbeek J., Guikers C.L.H. Characteristics of complement consumption by atopic allergens. - Immunochemistry, 1976, v. 13, N 4, p. 367-372.

196. Boatrup G., Peterson I., Kappelgaard E. et al. Complement-mediated solubilization of immune complexes. Solubilization, inhibition and complement factor levels in SLE patients. - Clin. exp. Immunol., 1984, v. 55, N 2, p. 313-318.

197. Bowers T.K., Craddock P.R., Jacob H.S. Acquired granulocyte abnormality during drug allergic reactions. Possible role of complement activation. - Blood, 1977, v. 49, N 1, p. 1-8.

198. Brostoff J., Johns P., Stanworth D.R. Complexed IgE in atopy. - Lancet, 1977, v. 2, N 8041, p. 741-742.

199. Brostoff J., Carini C., Wraith D.G., Johns P. Production of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate. - Lancet, 1979, v. 1, N 8129, p. 1268-1270.

200. Brostoff J., Carini C., Wraith D.G. Immunological evidence for IgE complexes following food challenge in atops. - Int. Archs. Allergy. Appl. Immun., 1981, v. 66, (Suppl. 1), p. 87-88.

201. Byrom N.A., Timlin D.M. Immune status in atopic eczema: a survey. - Brit. J. Dermatol., 1979, v. 100, N 5, p. 491-498.

202. Buckley R.H. IgE antibody in health and disease. - In: Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. /J.A. Anderson, August Ch.S., Bellanti J.A. et al. Ed. by

C.W. Bierman, D.S. Pearlman - Philadelphia etc.: Saunders, 1980. - XXVI, p. 117-136.

203. Cano P.O., Chow M., Jerry L.M., Slalowsky J.P. Circulating immune complexes in patients with atopic allergy. - Clin. Allergy, 1977, v. 7, N 2, p. 167-171.

204. Charlesworth J.A., Russell B.A. Complement deficiency and disease. - Austr. N.Z. J. Med., 1982, v. 12, N 6, p. 649-655.

205. Chenoweth D.E., Hugli T.E. Binding and degradation of C5a by human neutrophils. - J. Immunol., 1980, v. 124, N 3, p. 1517.

206. Christopher J.F. Spry. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. - Clin. Haematol., 1980, v. 9, N 3, p. 521-534.

207. Church J.A., Warren R. Routine laboratory determinations in pediatric allergic disease. - Ann. Allergy, 1978, v. 41, N 3, p. 136-139.

208. Clarke J.R., MacLenman I.C.M. Immune complexes interaction with neutrophils. - In: Immune complexes. Behring Institute Mitteilungen, 1979, N 64, p. 11-19.

209. Cochrane C.G. Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues. - J. exp. med., 1971, v. 134, N 3, p. 75-89.

210. Colomb M.G., Bensa J.C. Rôle des immunoglobulines dans l'activation du complément. - Presse Méd., 1983, v. 12, N 41, p. 2577-2582.

211. Colten H.R., Goldberger G. Ontogeny of serum complement proteins. - Pediatrics, 1979, v. 64, N 5, (pt. 2. Suppl. 1), p. 775-780.



212. Colten H.R., Ooi Y.M., Edelson P.J. Synthesis and secretion of complement proteins by macrophages. - *Ann. NY Acad. Sci.*, 1979, v. 332, p. 482-490.
213. Colten H.R., Alper C.A., Rosen F.S. Genetics and biosynthesis of complement proteins. - *N. Engl. J. Med.*, 1981, v. 304, N 11, p. 653-656.
214. Cook J., Kazatchkine M. The human C3b receptor. - *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1983, v. 25, N 5, p. 297-301.
215. Cooper N.R., Miles L.A., Griffin J.H. Effect of plasma Kallikrein and plasmin on the first complement component. - *J. Immunol.*, 1980, v. 124, N 3, p. 1517.
216. Cooper N.R. Activation and regulation of the first complement component. - *Fed. Proc.*, 1983, v. 42, N 1, p. 134-138.
217. Czop, J.K., Nussenzweig V. Studies on the mechanism of solubilization of immune precipitates by serum. - *J. exp. Med.*, 1976, v. 413, N 3, p. 615-630.
218. Daha M.R. Activation of the alternative pathway of complement by immune complexes and degradation of these complexes by macrophages. - *Ann. D'Immunol. (Inst. Pasteur)*, 1982, v. 133 C, N 2, p. 245-252.
219. Delire M., Cambiaso C.L., Masson P.L. Circulating immune complexes in infants fed on cow's milk. - *Nature*, 1978, v. 272, N 5654, p. 632.
220. Dereski W., Petty H.R. Role macrophage cell surface sulphydryl groups in endocytosis but not recognition of immunocomplexes. - *Immunology*, 1985, v. 54, N 2, p. 397-399.
221. Dierich M.P., Scheiver O., Mussell H.H. et al. Characterization of complement receptors. - *Mol. Immunol.*,

1982, v. 19, N 10, p. 1255-1282.

222. Digeon M., Laver M., Riza J. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. - J. Immunol. Method., 1977, v. 16, p. 165-183.

223. Djurup P., Kappelgaard E., Stahl Skov P. et al. Determination of IgE-containing immune complexes in human sera. Evaluation of polyethyleneglycol precipitation of monomeric and complex IgE and of the detectability of IgE in the complexes. - Allergy, 1984, v. 39, p. 395-406.

224. Discipio R.G., Gagnon J. Characterization of human complement components C6 and C7. - Mol. Immunol., 1982, v. 19, N 11, p. 1425-1431.

225. Fearon D.T. Continuing medical education-complement. - J. Allergy Clin. Immunol., 1983, v. 71, N 6, p. 520-529.

226. Fergusson D.M., Harwood L.J., Shannon F.T. Risk factors in childhood eczema. - J. Epidemiol. commun. Hlth, 1982, v. 36, N 2, p. 118-122.

227. Ferguson A.C., Salinas F.A. Elevated immune complexes in children with atopic eczema. - J. Allergy clin. Immunol., 1984, v. 74, N 5, p. 678-682.

228. Fey G., Colten H.R. Biosynthesis of complement components. - Fed. Proc., 1981, v. 40, N 7, p. 2099-2104.

229. Fiedel B.A., Gewurz H. Complement (Clq), polyanions and platelet activation. - Thromb. Res., 1980, v. 19, N 4-5, p. 729-731.

230. Finbloom D.S., Plotz P.H. Studies of reticuloendothelial function in the mouse with model immune complexes. -

- J. Immunol., 1979, v. 123, N 4, p. 1594-1599.

231. Fleisher T.A., Berger M. Immunoregulatory effects of C3 and its major cleavage fragments. - Clin. Immunol. Immunopathol., 1984, v. 33, N 3, p. 391-401.

232. Frick O.L., German D.F., Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infection. - J. Allergy and Clin. Immunol., 1979, v. 63, N 4, p. 228-241

233. Furukawa C.T. Recent immunologic findings relating food allergy to atopic dermatitis. - Ann. Allergy, 1979, v. 42, N 4, p. 207-210.

234. Füst G. The biological role of the complement system and the clinical importance of complement measurements. - Haemologia, 1978/79, v. 12, N 1-4, p. 85-106.

235. Geha R.S. Suppressor T-cells in human allergic disease. - J. Allergy, 1979, v. 64, N 6, pt. I, p. 477-478.

236. Genin G., Lesavre P. Immune-complexes solubilization: effect of antigen-antibody ration and relative role of alternative and classical complement pathways. - Mol. Immunol., 1983, v. 20, N 10, p. 1069-1072.

237. Ghebreniwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. Activation of classical pathway of complement by Hageman factor fragment. - J. exp. med., 1981, v. 153, N 3, p. 665-676.

238. Ghebrehiwet B., Randazzo B.P., Kaplan A.P. Studies of complement autoactivatability in hereditary angioedema: direct relationship to functional C1 - INa and effect of classical pathway activators. - Clin. Immunol., 1984, v. 32, N 1, p. 101-110.

239. Gigli Irma. The complement system. Mechanisms of action, biology and participation in dermatological diseases.

- Immunodermatology, 1981, New York, London, p. 65-100.

240. Glovsky M.M., Goers J., Ghekiere L., Alenty A. Activation of human complement by microbiologic and allergenic extracts. - J. Immunol., 1980, v. 129, N 3, p. 1522.

241. Goldman J.N., Bangalore S., O'Rourke K.S., Goldman M.B. Immune regulation of complement components in vivo. - Cell. Immunol., 1982, v. 70, N 1, p. 109-117.

242. Graciun T., Faur A., Arama O. et al. Corelatia dintre grupele sanguine si diferite alergeze. - Clujul med., 1977, v. 50, N 3, p. 253-258.

243. Häfner G.E., Wüthrich B., Grob P.J., Arreabrecht S. Circulating immune complexes complement, factors C3, C4, C1-inhibitor, alpha-1-antitrypsin and immunoglobulins in asthmatic patients. - Respiration, 1981, v. 41, N 4, p. 248-257.

244. Hanifin J.M., Ray Z.F., Lobitz W.C. Jr. Immunologic reactivity in dermatophytosis: - Br. J. Dermatol., 1974, v. 90, N 1, p. 1-8.

245. Hanifin J.M. Type I hypersensitivity diseases of the skin: Divergent aspects of urticaria and atopic dermatitis: - Ann. Allergy, 1977, v. 39, N 3, p. 153-160.

246. Hannema A.J., Kluin-Nelemans J.C., Hack T.C.B. et al. SLE like syndrome and functional deficiency of  $Cl_q$  in members of a large family. - Clin. exp. Immunol., 1984, v. 55, N 1, p. 106-114.

247. Hartung H.P., Hadding U. Synthesis of complement by macrophages and modulation of their functions through complement activation. - Springer semin. Immunopathol., 1983, v. 6, N 4, p. 283-299.

248. Haskova V., Kashik J., Rina I., Motl I. Simple me-

thod of circulating immune complexes detection in human sera by Polyethylene glycol precipitation. - Z. Immun. Forsch., 1978, v. 154, N 4, p. 399-406.

249. Hattevig L., Kjellman B., Johansson S.G.O., Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. - Clin. Allergy, 1984, v. 14, N 6, p. 551-559.

250. Heiner D.C. Non-IgE antibody in disease. - In: Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. /J.A. Anderson, August Ch. S., Bellanti J.A. et al. Ed. by C.W. Bierman, D.S. Pearlman - Philadelphia etc.: Saunders, 1980. - XXVI, p. 137-149.

251. Hercend Th., Meuer S., Reinherz E.L. et al. Generation of a cloned NK cell line derived from the "null cell" fraction of human peripheral blood. - J. Immunol., 1982, v. 129, N 3, p. 1299-1305.

252. Hide D.S., Guyer B.W. Clinical manifestation of allergy related to breast and cow's milk feeding. - Arch. Dis. Childh., 1981, v. 56, N 3, p. 172-175.

253. Hodgkinson G.I., Everall J.D., Smith H.V. Immunofluorescent patterns in the skin in Besnier's prurigo. - Brit. J. Dermatol., 1977, v. 96, N 4, p. 357-366.

254. Hurd E.R., Jasin H.E., Gilliam J.N. Correlation of disease activity and C1q-binding immune complexes with the neutrophil inclusions which form in the presence of SLE sera. - Clin. exp. Immunol., 1980, v. 40, N 2, p. 283-291.

255. Ishizaka T., Sian C.M., Ishizaka K. Complement fixation by aggregated IgE through alternative pathway. - J. Immunol., 1972, v. 108, N 3, p. 848-851.

256. Ishizaka T. IgE and mechanisms of IgE-mediated hypersensitivity. - *Ann. Allergy*, 1982, v. 48, N 6, p. 313-319.
257. James Karen. Complement: Activation, consequences and control. - *Amer. J. Med. Technol.*, 1982, N 48, N 9, p. 735-742.
258. Jans H., Dybkjaer E., Halberg P. Circulating immune complexes in healthy persons. - *Scand. J. Rheumatol.*, 1982, v. 11, N 4, p. 194-198.
259. Johansson S.G.O., Bennich H.H. The clinical impact of discovery of IgE. - *Ann. Allergy*, 1982, v. 48, N 6, p. 325-330.
260. Johnson U.L.F., Truedsson L., Gustavii B. Complement components in 100 newborns and their mothers determined by electroimmunoassay. - *Acta pathol. Microbiol. immunol. Scand. Sect. C*. 1983, v. 91, N 2, p. 147-150.
261. Jones V.E., Orlans E., Isolation of immune complexes and characterisation of their constituent antigens and antibodies in some human diseases: a review. - *J. Immunol. Methods*, 1981, v. 44, p. 249-270.
262. Kajossaari M., Saarinen U.M. Evaluation of laboratory tests in childhood allergy. - *Allergy*, 1981, v. 36, N 5, p. 329-335.
263. Kaliner M., Shelhamer J.H., Davis P.B. et al. Auto-nomic nervous system abnormalities and allergy. - *Ann. Intern. Med.*, 1982, v. 96, N 3, p. 349-357.
264. Kaufman H.S., Frick O.L. The development of allergy in infants of allergic parents: A prospective study of concerning the role of heredity. - *Ann. Allergy*, 1976, v. 37, N 6, p. 410-415.



265. Kay A.B., Bacon G.D., Mercer B.A. et al. Complement components and IgE in bronchial asthma. - *Lancet*, 1974, v. 2, N 7886, p. 916-920.
266. Kay A.B. Complement and bronchial asthma in childhood and adults. - *Rev. fr. Mal. Resp.*, 1978, v. 6, N 1, p. 49-54.
267. Kaye J. Walter. Atopic dermatitis an immunological disease complex and its therapy. - *Ann. Allergy*, 1977, v. 38, N 5, p. 345-352.
268. Kazatchkine M., Fischer E., Hydegger U. Activation de la voie alterne du complement par les surfaces biologiques. - *Ann. Immunol.*, (Paris), 1982, v. 133C, N 2, p. 181-188.
269. Kijlstra A., van Es L.A., Daha M.R. Enhanced degradation of immunoglobulin aggregates of immune complexes by guinea pig macrophages in the presence of an intact complement system. - *J. Immunol.*, 1980, v. 124, N 3, p. 1526.
270. Kjellman N.I., Johansson S.G. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. - *J. clin. Allergy*, 1979, v. 9, N 4, p. 347-358.
271. Kolb W.P., Muller-Eberhard H.J. The membrane attack mechanism of complement. - *J. exp. Med.*, 1973, v. 138, N 2, p. 438-451.
272. Kramer M.S., Moroz B. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema ? - *J. Pediat.*, 1981, v. 98, N 4, p. 546-550.
273. Lachmann P.J. Complement. - In: *Clinical aspects*

of immunology /Ed. P. Cell, R. Coombs, P. Lachmann. N.Y., 1975, p. 323-364.

274. Lachman P.J., Hobart M.J., Woo P. Combined genetic deficiency of C6 and C7 in man. - Clin. exp. Immunol., 1978, v. 33, p. 193-203.

275. Lachmann P.J. Inherited complement deficiencies. - Phil. Trans. R. Soc. Lond., 1984, v. 306, p. 419-430.

276. Lawley T.S., Frank M.M. The complement system in clinical diagnosis. - Int. J. Dermatol., 1979, v. 18, N 9, p. 673-680.

277. Leyva-Cobian F., Moneo I., Mampaso F. et al. Familia Clq deficiency associated with renal and cutaneous disease. - Clin. exp. Immunol., 1981, v. 44, N 1, p. 173-180.

278. Linder E. Antibody-independent binding of Clq and activation of serum complement by human skin in vitro. - J. Invest. dermatol., 1982, v. 78, N 2, p. 116-120.

279. Loos M. Antibody-independent activation of C1, the first component of complement. - Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1982, C133, N 2, p. 165-179.

280. Luskin A.T., Tobin M.C. Alterations of complement components in disease. - Amer. J. Med. Technol., 1982, v. 48, N 9, p. 749-756.

281. Mahood J.M., Church R.E., Bleehen S.S., Harrington C.I. The effects of breast feeding on the subsequent development of atopic eczema: a case-control study. - Brit. J. Dermatol., 1982, v. 107, Suppl. 22, p. 15-16.

282. Mannik M. Physicochemical and functional relationships of immune complexes. - J. invest. dermatol., 1980, v. 74, N 5, p. 333-338.

283. Mannik M., Haakenstad A.O., Arend W.P. The fate and detection of circulating immune complexes. - In: Brent L. and Holborow J. (Eds.): Progress in Immunology II, vol. 5, North-Holland Publishing Company, 1974, p. 91-101.
284. Marsh D.G., Hsu S.H., Hussain R. et al. Genetic of human response to allergens. - J. Allergy Clin. Immunol., 1980, v. 65, N 5, p. 322-332.
285. Mayer M.M. Membrane damage by complement. - Johns Hopkins med. J., 1981, v. 148, N 6, p. 243-258.
286. McConnel I., Lachmann P.J. Complement receptors and cell associated complement components. - In: Immunology of receptors /Ed. B. Cinader N.Y. a. Basel, 1977, p. 161-182.
287. McLean R.H., Weinstein A., Chapitis J. et al. Familial partial deficiency of the third component of complement (C3) and the hypocomplementemic cutaneous vasculitis syndrome. - Amer. J. Med., 1980, v. 68, N 4, p. 549-558.
288. McLean R.H., Winkelstein J.A. Genetically determined variation in the complement system: Relationship to disease. - J. Pediatr., 1984, v. 105, N 2, p. 179-183.
289. McPhaden A.R., Lappin D., Whaley K. Biosynthesis of complement components. - J. Clin. Lab. Immunol., 1982, v. 8, N 1, p. 1-7.
290. Metcalfe D.D. Food allergy. - J. Allergy clin. Immunol., 1984, v. 73, v. 6, p. 749-762.
291. Miadonna A., Leggieri E., Tedeschi A. et al. Complement anaphylatoxins in idiopathic mixed cryoglobulinemia. - Int. Archs. Allergy appl. Immunol., 1985, v. 76, N 2, p. 120-125.
292. Miller G.W., Nussenzweig V. Complement as a regula-

tor of interactions between immune complexes and cell membranes. - *J. Immunol.*, 1974, v. 113, N 2, p. 464-469.

293. Miller G.W., Nussenzweig V. A new complement function: solubilization of antigen antibody aggregates. - *Proc. natl. Acad. Sci.*, 1975, v. 72, p. 418-422.

294. Minford A.M.B., MacDonald A., Littlewood J.M. Food intolerance and food allergy in children: A review of 69 cases. - *Arch. Dis. Child.*, 1982, v. 57, N 10, p. 742-747.

295. Minta J.O., Winkler C.J., Biggar W.D., Greenberg M. A selective and complete absence of C1 in patient with vasculitis and nephritis. - *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1982, v. 22, N 2, p. 225-237.

296. Minta J.O., Urowitz M.B., Smythe H.A., Isenman D.E. The effect on the human complement system of the major non-steroid anti-inflammatory drugs: aspirin, indomethacin, phenylbutazone, oxyphenbutazone and sulindac. - *Clin. exp. Immunol.*, 1983, v. 53, N 3, p. 555-561.

297. Moneret-Vautrin A., Humbert G., Alais C., Grilliat J.P. Données récentes sur les propriétés immunoallergologiques des protéines laitières. - *Lait*, 1982, v. 62, N 617, Num. Spec., p. 396-408.

298. Morgan A.C., Rossen R.D., Twomey J.J. Naturally occurring circulating immune complexes: normal human serum contains idiotype-anti-idiotypic-complexes dissociable by certain IgG-antiglobulins. - *J. Immunol.*, 1979, v. 122, N 5, p. 1672-1680.

299. Muhlfelder T.W., Niemetz J., Krentzer D. et al. C5 chemotactic fragment induces leukocyte production of tissue factor activity. A link between complement and coagula-

tion. - J. Clin. Immunol., 1979, v. 63, N 1, p. 147-150.

300. Müller-Eberhard H.J. Complement. - Ann. Rev. Biochem., 1975, v. 44, p. 697-724.

301. Müller-Eberhard H.J. In: Molecular basis of biological degradative processes /Eds. Berlin R.D., Hermann H., Lepow I.H., Tanzer J.M.Y.: Acad. Press, 1978, p. 65-114.

302. Müller-Eberhard H.J. Complement reaction pathways. - In: Immunology 80 /Ed. M. Fougereau, J. Dausset. Paris, 1980, p. 1001-1024.

303. Munoz J.E., Devilliers D., Markham D. et al. Complement activation in chronic liver disease. - Clin. exp. Immunol., 1982, v. 47, N 3, p. 548-554.

304. Nagy B., Csorba S., Jezerniszky J. et al. Kuhmilch-antikörper in serum gesunder und kranker Säuglinge und Kinder. - Acta paediat. Acad. sci. hung., 1976, v. 17, N 4, p. 277-286.

305. Nakagawa T., Yoshinoya S., Sakamoto Y. et al. Circulating immune complexes in patients with house-dust-mite-sensitive bronchial asthma. - Clin. Allergy, 1984, v. 14, p. 129-138.

306. Nakajima S., Baba A.S., Tamura N. Complement system in human colostrum. Presence of nine complements and factors of alternative pathway in human colostrum. - Int. Archs Allergy Appl. Immun., 1977, v. 54, N 15, p. 428-433.

307. Norman M.E., Gall E.P., Taylor A. et al. Serum complement profiles in infants and children. - J. Pediatr., 1975, v. 87, N 6 (1), p. 912-916.

308. Nydegger U.E., Kazatchkine M.D. The role of complement in immune clearance of blood cells. - Springer Semin.

Immunopathol., 1983, v. 6, N 4, p. 373-398.

309. Ochs H.D., Wedgwood R.J., Frank M.M. et al. The role of complement in the induction of antibody responses. - Clin. exp. Immunol., 1983, v. 53, N 1, p. 208-216.

310. Paganelli P., Levinsky R.J., Brostoff J., Wraith D.G. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. - Lancet, 1979, v. 1, N 8129, p. 1270-1272.

311. Penner E., Albin B., Glurich I. et al. Dissociation of immune complexes in tissue sections by excess of antigen. - Int. Archs Allergy appl. Immun., 1982, v. 67, N 3, p. 247-253.

312. Peppard J., Orlans E., Payne A.W., Andrew E. The elimination of circulating complexes containing polymeric IgA by excretion in the bile. - Immunology, 1981, v. 42, N 1, p. 83-89.

313. Pepys M.B. Role of complement in induction of the allergic response. - Nature new biology, 1972, v.237, N 74, p. 157-159.

314. Pepys M.B. Role of complement in induction of antibody production in vitro. - J. exp. Med., 1974, v. 140, N 1, p. 126-145.

315. Pepys M.B. Relationships between complement and cells. - Rev. franc. malad. respirat., 1978, v. 6, N 1, p. 11-20.

316. Polley M.J., Machman R.L. Human complement in thrombin-mediated platelet function: uptake of the C5b-9 complex. - J. Immunol., 1980, v. 124, N 3, p. 1536.



317. Pudifin D.J., Duursma J. Circulating immune complexes in normal blood donors of three races. - S. Afr. Med. J., 1982, v. 60, N 23, p. 886-887.
318. Guesdon J.L., Thierry R. Jr., S. Avrameas. A single immunoenzymatic method for measuring IgE in human sera. - Clin. exp. Immunol., 1976, v. 25, N 1, p. 180-184.
319. Ratnoff W.D., Fearon D.T., Austen K.F. The role of antibody in the activation of the alternative complement pathway. - Springer Semin. Immunopath., 1983, v. 6, N 4, p. 361-371.
320. Regal J.F., Hardy T.M., Casey F.B., Chakrin L.W. C5 a-induced histamine release. - Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 1983, v. 72, N 4, p. 362-365.
321. Revillard J.P., Samarut C., Cordier G. Modulation of human T lymphocyte responses by interaction of Fc-IgG receptor with immune complexes. - In: Immune complexes. Behring Inst. Mitt., 1979, v. 64, p. 21-35.
322. Ring J., Senter T., Cornell R.C. et al. Plasma complement and histamine changes in atopic dermatitis. - Br. J. Dermatol., 1979, v. 100, N 5, p. 521-530.
323. Ring J., Burg G. New trends in allergy. - Springer Verlag., Berlin-Heidelberg, New York, 1981. - 339 S.
324. Roberts S.A., Freed D.L. Neonatal IgA secretion enhanced by breast feeding (letter). - Lancet, 1977, v. 2, N 8048, p. 1131.
325. Rosano C.L., Parhami N., Nurmitz C. Serum levels of C1 subunits in rheumatoid arthritis. - J. Lab. Clin. Med., 1984, v. 103, N 2, p. 313-321.
326. Saarinen U.M., Kajossari M., Backman A., Siimes M.A.

Prolong breast feeding as prophylactics for atopic disease. - *Lancet*, 1979, v. 2, N 8135, p. 163-166.

327. Sampson H.A., Walchner A.M., Baker P.J. Recurrent pyogenic infections in individuals with absence of the second complement of complement. - *J. Clin. Immunol.*, 1982, v. 2, N 1, p. 39-45.

328. Santoro F., Bout D., Dessaint J.P. et al. Immuno-complexes in schistosomiasis. Characterization and qualification of the immunoglobulins present in IC. - *Rev. inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1977, v. 19, N 3, p. 156-160.

329. Secher L., Permin H., Juhl F. Immunofluorescence of the skin in allergic diseases: an investigation of patients with contact dermatitis, allergic vasculitis and atopic dermatitis. - *Acta Dermatovener (Stockholm)*, 1978, v. 58, N 2, p. 117-120.

330. Sedlacek H.H. Pathophysiological aspects of immune complexes diseases. - *Klin. Wschr.*, 1980, Bd. 58, S. 543-550.

331. Schorlemmer H.U., Hadding U., Bitter-Suermann D. Effects of complement cleavage products released from stimulated macrophages in allergic diseases. - *Monogr. Allergy*, 1979, v. 14, p. 218-221.

332. Schrifferli J.A., Woo P., Peters D.K. Complement-mediated inhibition of immune precipitation. 1. Role of the classical and alternative pathways. - *Clin. exp. Immunol.*, 1982, v. 47, N 3, p. 555-562.

333. Shakib F., McLaughlan P., Stanworth D.R. et al. Elevated serum IgE and IgG<sub>4</sub> in patients with atopic dermatitis. - *Brit. J. Dermatol.*, 1977, v. 97, N 1, p. 59-63.

334. Sjöholm A.G., Brun G., Larsen S. et al. Circulating

immune complexes and C1 activation in patients with rapidly progressive glomerulonephritis before and after treatment with immunosuppression and plasma exchange. - *Int. arch. Allergy Immun.*, 1983, v. 72, N 1, p. 9-15.

335. Gilny W., Bowszyc J., Gibowski M., Wojnerwicz-Grajewska M. Atopowe Zapaleme Skory III powierzchniowe receptory limfocytow krwi obwodowej: - *Prz. dermatol.*, 1983, v. 70, N 4, p. 367-371.

336. Sirianni M.C., Palmisano L. D'Amello R. et al. Immunocoplessi circolanti nelle malattie allergiche. - *Folia Allergologica et immunologica clinica*, 1980, v. 27, N 5, p. 317-320.

337. Soderberg L.S.F., Coons A.H. Complement-dependent stimulation of normal lymphocytes by immune complexes. - *J. Immunol.*, 1978, v. 120, N 3, p. 806-811.

338. Solling J., Sooling K., Jakobson K.H., From E. Circulating immune complexes in syphilis. - *Acta Dermatovener. (Stockholm)*, 1978, v. 58, N 3, p. 263-267.

339. Soothill J.F. Allergy and infant feeding. - *Proc. Nutr. Soc.*, 1976, v. 35, N 3, p. 283-284.

340. Spiegelberg H.L. Biological activities of immunoglobulin of different classes and subclasses. - *Adv. Immunol.*, 1974, v. 19, p. 259-294.

341. Srivastava M., Srivastava L.M., Gupta S.P. Studies on serum complement and IgE in bronchial asthma. - *Clin. Allergy*, 1982, v. 12, N 6, p. 569-576.

342. Stendardi L., Delespesse G., Debisschop M.J. Circulating immune complexes in bronchial asthma. - *Clin. Allergy*, 1980, v. 10, N 4, p. 405-411.

343. Stevens W.J., Bridts H.T. IgG-containing and IgE-containing circulating immune complexes in patients with asthma and rhinitis. - *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, v. 73, N 2, p. 276-282.

344. Stintzing G., Zetterström R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. - *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, v. 68, N 3, p. 387-388.

345. Suba E.A., Csako G. C1 receptor on human platelets: inhibition of collagen-induced platelet aggregation of Clq (CI) molecules. - *J. Immunol.*, 1976, v. 117, N 1, p. 304-309.

346. Sundsmo J.S., Wood L.M. Activated factor B (Bb) of the alternative pathway of complement cleaves and activates plasminogen. - *J. Immunol.*, 1981, v. 127, N 3, p. 877-880.

347. Sundsmo J.S., Fair D.S. Relations among the complement kinin, coagulation and fibrinolytic systems. - *Spring. Sem. Immunopathol.*, 1983, v. 6, p. 231-258.

348. Takahashi M., Takahashi S., Hirose S. Complement-dependent solubilisation of immune complexes. - In: *Progress in Allergy* /Ed. K. Ishizaka Basel etc.: Karger, 1980, v. 27, p. 134-166.

349. Tatsuo M. Food allergy in children and adults. - *Adverse Eff. Foods*. New York; London, 1982, p. 339-349.

350. Taylor F.B., Müller-Eberhard H.J. Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in aggregation and retraction of platelets. - *J. Clin. Invest.*, 1970, v. 49, N 10, p. 2068-2085.

351. Taylor B., Fergusson D.D., Mahoney G.M. et al. Specific IgA and IgE in childhood asthma, eczema and food allergy. - Clin. Allergy, 1982, v. 12, N 5, p. 499-505.
352. Tedesco F., Bardare M., Giovanetti A.M., Sirchia G. A familial dysfunction of the eight complement of complement (C8). - Clin. Immunol. Immunopathol., 1980, v. 16, p. 180-191.
353. Theofilopoulos A., Dixon F. The biology and detection of immune complexes. - Adv. Immunol., 1979/80, v. 28, p. 89-220.
354. Тодоров Ив. Аллергия и остър среден отит в детската възраст. - Ото-рино-ларингол., 1984, т. 21, № 1, с. 3-7.
355. Tschopp J., Poddack E.R., Muller-Eberhard H.J. Ultrastructure of the membrane attack complex of complement: detection of the tetramolecular C9-polymerizing-complex C5b-8. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, Dec. 79, (23), p. 7474-7478.
356. Turner M.W., Brostoff J., Wells R.S., Stokes C.R. HLA in eczema and hayfever. - Clin. Exp. Immunol., 1977, v. 27, p. 43-47.
357. Van Asperen P.P., Kemp A.S., Mellis C.M. Relationship of diet in the development of atopy in infancy. - Clin. Allergy, 1984, v. 14, N 6, p. 525-532.
358. Van Cauwenberge P.B. Mast cell stabilizing agents in nasal allergy. - Rhinology, 1984, v. 22, N 1, p. 21-26.
359. van Joost Th. Incidence of circulating antibodies reactive with basal cells of skin in drug reactions. - Acta dermato-venereologica, 1974, v. 54, N 3, p. 183-188.
360. Volkin R.L., Starz T.W., Winkelstein A. et al. Chan-

ges in conglutination factors complement, immunoglobulins and immune complexes concentrations with plasma exchange. - *Transfusion*, 1982, v. 22, N 1, p. 54-58.

361. Wahn V., Good R.A., Gupta S. et al. Evidence of persistent IgA/IgG circulating immune complexes associated with activation of the complement system in serum of a patient with common variable immune deficiency anaphylactic reactions to intravenous gammaglobulin. - *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (C), Suppl.*, 1984, v. 284, N 92, p. 45-58.

362. Waksman B.H. T-cell activation and activation of the alternative complement pathway as parallel mechanisms of surveillance. - *Ann. Immunol. Inst. Pasteur*, 1978, v. 129, N 2-3, p. 439-449.

363. Warner S.L. A new look at Type I immediate hypersensitivity immune reactions. - *Ann. Allergy*, 1976, v. 36, N 5, p. 337-341.

364. Weemaes C.M.R., Stoop J.W., Berrens L. Inactivation of haemolytic complement by house dust allergen in the serum of children with atopic diseases. - *Clin. Allergy*, 1977, v. 7, N 1, p. 75-82.

365. Weissbarth E., Sedlacek H.H., Seiler F.R. et al. Release of  $^3\text{H}$ -serotonin and endogenous  $\beta$ -thromboglobulin from human platelets by immune complexes. - In: *Immune complexes. Behring Inst. Mitt.*, 1979, N 64, p. 121-126.

366. Wetsel R.A., Kolb W.P. Complement-independent activation of the fifth component (C5) of human complement: Limited trypsin digestion resulting in the expression of biologic activity. - *J. Immunol.*, 1982, v. 128, N 5, p. 2209-2216.



367. Williams R.C. Immune complexes: A clinical perspective. - Amer. J. Med., 1981, N 71, N 5, p. 743-745.

368. Zachary C.B., Baker R.W.R., Lessof M.H., MacDonald D.M. Increased gastrointestinal permeability in atopic eczema-polyethylene glucol used as a probe molecule. - Br. J. Dermatol., 1982, v. 107, Suppl. 22, p. 14-15.

369. Ziccardi R.J. The role of immune complexes in the activation of the first component of human complement. - J. Immunol., 1984, v. 132, N 1, p. 283-288.

УТВЕРЖДАЮ

РУКОВОДИТЕЛЬ УЧРЕЖДЕНИЯ,  
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ОБЛАСТНОЙ  
ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ  
Г. СВЕРДЛОВСКА



Г. ЛОМОВСКИЙ

1982 года

### А К Т

внедрения в практику областной детской клинической больницы г. Свердловска результатов диссертационной работы ГРОМОВОЙ Натальи Евгеньевны по теме: "Функциональная активность системы комплемента, циркулирующие иммунные комплексы у детей с аллергическим диатезом"

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председатели зам. главного врача областной детской клинической больницы по медицинской части Уфимцевой Л.А. и членов: зав. гастро-энтерологическим отделением Новожиловой Е.П., зав. пульмонологическим отделением Митлевых В.С. удостоверяем, что разработанный Громовой Н.Е. метод лечения продигнозаном парентерально детей раннего возраста, страдающих диссеминированной детской экземой и нейродермитом, внедрён в практику областной детской клинической больницы г. Свердловска с сентября 1982 года.

С помощью микрометода определения уровня функциональной активности комплемента и 5 ключевых компонентов С1 - С5, методом ПЭГ-преципитации у детей, страдающих диссеминированной истинной экземой и нейродермитом обнаружены высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровня общей функциональной активности комплемента и компонентов С3 и С5.

Выявлено снижение функциональной активности фагоцитов, гуморального и клеточного иммунитета.

Установлено, что используя дифференцированный подход в лечении, с учётом концентрации ЦИК и уровня функциональной активности системы комплемента и 5 компонентов /C1-C5/ у детей с аллергическим диатезом происходит быстрое и значительное улучшение кожного процесса и нормализация иммунологических показателей.

Представлено патогенетическое обоснование для применения продигнозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РЭС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продигнозана в комплексной терапии приводит к нормализации функциональной активности комплемента, фагоцитоза, способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов, оказывает положительное влияние на клиническое течение процесса, удлиняет период ремиссии.

Представленные сведения о влиянии продигнозана на динамику функциональной активности системы комплемента, фагоцитарную активность, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов послужили основанием для его внедрения в практику лечения детей, страдающих истинной детской экземой и нейродермитом.

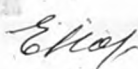
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ  
ЗАМ. ГЛАВНОГО ВРАЧА  
ПО МЕД. ЧАСТИ



Л.А. УШАКОВА

Члены комиссии:

ЗАВ. ГАСТРО-ЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМ  
ОТДЕЛЕНИЕМ



Е.П. НОВОСИЛОВА

ЗАВ. ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИМ  
ОТДЕЛЕНИЕМ



В.С. МИТЯЕВ



УТВЕРЖДАЮ

РУКОВОДИТЕЛЬ УЧРЕЖДЕНИЯ,  
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ДЕТСКОЙ  
БОЛЬНИЦЫ № 19 г. СВЕРДЛОВСКА

*И. П. Борисова* И. П. БОРИСОВА

1985 года

### А К Т

внедрения в практику детской специализированной больницы № 19 г. Свердловска результатов диссертационной работы ГРОМАДЫ Натальи Евгеньевны по теме: "Функциональная активность системы комплемента, циркулирующие иммунные комплексы у детей с аллергическим диатезом"

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя главного врача детской больницы № 19 г. Свердловска И. П. Борисовой и членов: зав. специализированным аллергологическим отделением И. В. Минаевой, врача-ординатора специализированного аллергологического отделения А. А. Черёмухиной удостоверяем, что разработанный Громადой Н. Е. метод лечения продигнозаном парентерально детей раннего возраста, страдающих диссеминированной детской экземой и нейродермитом, внедрён в практику специализированного аллергологического отделения детской больницы № 19 г. Свердловска с января 1985 года.

С помощью микрометода определения уровня функциональной активности комплемента и 5 ключевых компонентов С1 - С5, методом ПЭГ - преципитация у детей, страдающих диссеминированной истинной экземой и нейродермитом обнаружены высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровня общей функциональной активности комплемента и компонентов С3 и С5.

Выявлено снижение функциональной активности фагоцитов, гуморального и клеточного иммунитета.

Представлено патогенетическое обоснование для применения продигнозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа

стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РЭС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продиализана в комплексной терапии приводит к нормализации функциональной активности комплемента, фагоцитоза, способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов, оказывает положительное влияние на клиническое течение процесса, удлиняет период ремиссии.

Представленные сведения о влиянии продиализана на динамику функциональной активности системы комплемента, фагоцитарную активность, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов послужили основанием для его внедрения в практику лечения детей, страдающих истинной детской эризмой и нейродермитом.



ПРОФЕССОР, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
 БРАЧ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ № 19 *Воткин* - И.П. БОРИСОВА

Члены комиссии:

ЗАВ. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИМ ОТДЕЛЕНИЕМ

И.В. Минаева

БРАЧ-ОРДИНАТОР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

*Чернух* А.А. Чернухина



СВЕРДЛОВСКА

ЗАВЕДУЮЩИЙ УЧРЕЖДЕНИЕМ,  
главный врач детской  
больницы № 15 г. СВЕРДЛОВСКА  
Конов Г.Н. КОНОВА

1985 года

## А К Т

внедрения в практику детской больницы № 15 г. Свердловска результатов диссертационной работы ГРОМАДЫ Наталии Евгеньевны по теме: "Функциональная активность системы комплемента, циркулирующие иммунные комплексы у детей с аллергическим диатезом"

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя главного врача детской больницы № 15 г. Свердловска Р.Н. Коновой и членов: зав. соматическим отделением № 1 Г.Н. Кузнецовой, зав. отделением № 4 В.Р. Липиной удостоверяем, что разработанный Громადой Н.Е. метод лечения продитиозаном парентерально детей раннего возраста, страдавших диссеминированной детской экземой и нейродермитом, внедрён в практику соматического отделения и поликлиники детской больницы № 15 г. Свердловска с апреля 1984 года.

С помощью микрометода определения степени функциональной активности комплемента и 5 ключевых компонентов С1 - С5, методом ПЭГ-преципитации у детей, страдающих диссеминированной истинной экземой и нейродермитом обнаружены высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровня общей функциональной активности комплемента и компонентов С3 и С5.

Выявлено снижение функциональной активности фагоцитов, гуморального и клеточного иммунитета.

Представлено патогенетическое обоснование для применения



продигнозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РЭС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продигнозана в комплексной терапии приводит к нормализации функциональной активности комплемента, фагоцитоза, способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов, оказывает положительное влияние на клиническое течение процесса, удлиняет период ремиссии.

Представленные сведения о влиянии продигнозана на динамику функциональной активности системы комплемента, фагоцитарную активность, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов послужили основанием для его внедрения в практику лечения детей, страдающих истинной детской экземой и нейродермитом.



ПЕДИАТРИЯ, ДЕТСКОЕ БОЛЕЗНИ № 15 *Конев Р.Н.* КОНОР

Члены комиссии:

ЗАВ. СОМАТИЧЕСКИМ ОТДЕЛЕНИЕМ № 1 *Кузнецова Г.И.* КУЗНЕЦОВА

ЗАВ. СОМАТИЧЕСКИМ ОТДЕЛЕНИЕМ № 4 *Липина В.Р.* ЛИПИНА