

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРОМАДА Наталья Евгеньевна

УДК

616-056.3-056.4:576.8.097.3:616-053.4

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА
И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИМУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДЛЯТЕЛЕ У ДЕТЕЙ

14.00.00 – педагогия

Диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук:

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор О.А. Синявская

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 ИССЛЕДОВАНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ	50
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ	57
ГЛАВА 4. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ В ПЕРИОДЕ МАНIFESTАЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ	60

ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИА- ТЕЗЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЕ ОВОСТРИТИЯ.	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

- С' – общая комплементарная активность
 С1 – I компонент комплемента
 С2 – 2 компонент комплемента
 С3 – 3 компонент комплемента
 С4 – 4 компонент комплемента
 С5 – 5 компонент комплемента
 Ig – иммуноглобулины
 ИК – иммунные комплексы
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
 АГ – антиген
 АТ – антитело
 ОАТ – фактор, активирующий тромбоциты
 С1gA – секреторный иммуноглобулин А
 РСС – ретикулоэндотелиальная система
 цАМФ, цГМФ – циклические нуклеотиды

В В Е Д Е Н И Е

В последнее десятилетие отмечается значительный рост аллергических заболеваний у детей. Их формирование 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, влияющими на окружающую среду и организм человека, использованием большого количества лекарственных средств, тонких, сывороток, сенсибилизирующих 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; Алкут С.И., 1980; Воронцов И.И., 1983; Синявская О.А., 1985).

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

Клиническая картина манифестики 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 (Градинаров А.М., 1976; Кузнецов Н.Н., 1982; Вельтищев Ю.Е., 1984).

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

В последние годы появились доказательства этиологической 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; Вельтищев Ю.Е. и соавт., 1983; Воронцов И.М., 1983).

Общепринятым считается, что независимо от характера генетических дефектов и этиологических 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 реагионным антителам, составляющим основную часть иммуноглобулинов класса Е, которые определяются в сыворотке крови больных аллергий и в том числе у детей с аллергическим диатезом (Балаболина И.И., 1983; Кац П.Д. и соавт., 1985; Atherton, 1981; Ishisaka, 1982; Taylor e.a., 1982; Hattevig e.a., 1984). Однако в работах других авторов представлены

доказательства, что реагиновый механизм не является единственным в развитии аллергического процесса (Малаховский Ю.Б. и соавт., 1979; Воронцов И.М., 1983; Бабушкин 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; Kajossari 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 принимаяй участие в разрушении чужеродных антигенов (Иванов А.А., 1977; Капкин 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 аллергоневротозы (Севашевич А.В. и соавт., 1980; Беклемишев Н.Д., 1982; Левина С.Г. и соавт., 1983; Таданко Э.М. и соавт., 1983; Cano e.a., 1977; Secher e.a., 1978; Theofilopoulos e.a., 1979; Paganelli e.a., 1979; Stenderup 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, каллибрин-кининовой системы/ (Панкий В.И. и соавт., 1984; Cormane e.a., 1983).

В настоящее время обсуждается вопрос о роли системы комплемента в аллергических реакциях и индукции 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 аллергии, а также представлены немногочисленными публикациями при бронхиальной астме (Костюченко Г.И. и соавт., 1980; Рафзан С.И., 1980; Литовченко Л.И., 1981; Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Berrens e.a., 1976; Schorlemmer e.a., 1979; Glovsky e.a., 1980).

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

Цель работы. Основной целью работы было установить степень участия ЦК во взаимосвязи с системой комплемента в патогенезе аллергического диатеза, его эволютивных кинных форм у детей раннего возраста в зависимости от фазы течения и распространенности процесса.

Основные задачи исследования.

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

ческого диатеза в зависимости от фазы течения и распространенности процесса.

2. Исследовать уровень функциональной активности комплемента 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 ЦК, общего IgE, качественным составом ЦК и функциональной активностью системы комплемента 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 - продигиозан (вводимого внутримышечно), оказавшего влияние на процессы активации альтернативного пути комплемента.

Научная новизна. В результате проведенной работы получены данные о состоянии общей функциональной активности системы комплемента и отдельных компонентов C1-C5 у детей с аллергическим диатезом. Определено содержание ЦК, их качественный состав во взаимосвязи с уровнем функциональной активности комплемента в сыворотке крови с учетом клинической формы (аллергический конституциональный дерматит, себорейная, ветряная детская экзema, пейродермит), в зависимости от распространенности поражения кожи (ограниченный, диффузный процесс) и фазы течения (фаза обострения и клинического улучшения).

Установлены корреляционные связи между уровнем ЦК и

уровнем функциональной активности системы комплемента, концентрацией общего IgE в сыворотке крови и между качественным составом ЦК (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 продигиозана, вводимого внутримышечно при диссеминированном нейродермите и экземе с трансформацией в нейродермит, модулировать иммунный ответ, регулировать метаболизм комплемента, активировать альтернативный путь комплемента.

Проведенные исследования раскрывают участие ЦК 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 ЦК. Патогенетически обоснованный при диссеминированном ней-

родермите 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 ЦНК.

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 выявление измененного содержания ЦНК и функциональной активности комплемента на различных 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-

тическим диатезом и их родителям 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 № 15, используется 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 работы. 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 включаются следующие основные положения:

1. При аллергическом диатезе, его эволютивных клинических 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 С1-С5, повышением уровня 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, но-следственной 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 общих IgE и активностью системы комплемента, компонентов С1-С5 существует корреляционная связь различной силы и направления, что свидетельствует о связи этих систем и доказывает сочетанное участие реагинового 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 дистазе у детей показано включение препаратов, влияющих на процессы активации комплемента, модулирующих равновесие в этой системе и стимулирующих элиминацию ЦДК (в частности, продигозана).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клинико-статистические наблюдения последних лет свидетельствуют о широком распространении аллергического диатеза у детей (Воронцов И.И., 1978; Синявская О.А. и соавт., 1983; Вельтищев В.В., 1984). По данным Н.Г. Чувовниковой (1971), частота аллергического диатеза колеблется от 5% у детей первого года жизни до 34,9% у детей третьего года жизни. Л.И. Чигрицева (1984) сообщает, что проявления аллергического диатеза наблюдаются у 44,6% детей первого года жизни. Кожные поражения являются наиболее ранней и частой клинической реализацией аллергического диатеза у детей. Длительное, тяжелое течение аллергического диатеза сочетается с поражением органов полудочечно-кишечного тракта, наихудшем очагов хронической инфекции, расстройствами центральной нервной системы, анемией (Гольдштейн Л.И., 1971; Скрипкин В.К. и соавт., 1975; Соколова Т.С. и соавт., 1977, 1983; Студеникин А.А., Фролов В.Н., 1979; Игнатькина О.А., 1978; Ведрова И.Н. и соавт., 1980; Торопова Н.Н. и соавт., 1980; Гордеева Г.Р. и соавт., 1981; Караконова 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 бронкоинвазией (Каликин Г.А. и соавт., 1974; Чепин И.В. и соавт., 1983) и у них в 5,5% случаев формируется бронхиальная астма (Чухловина Н.Г. и соавт., 1982).

Установлена предрасположенность детей к ракиту (Станкевич З.А., 1978), чаще встречаются гнойные инфильтры, инфильтраты (Куцкова И.Г., 1977).

Указывается на связь аллергического диатеза с коллагенными 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, полигипертизией, высоким уровнем сенсибилизации в 3 раза чаще возникает лекарственная аллергия (Лазричева Н.А. и соавт., 1981; Астафьева Н.Г., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983).

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

У детей с аллергическим диатезом введение вакцины и изменение схемы введения в высоком проценте случаев приводят к значительному подъему в сыворотке крови содержания IgE (Гервазиева В.Б. и соавт., 1983). У них в два раза чаще возникают поствакцинальные осложнения (Березина 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. Пицкий 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; Студницин А.А. и соавт., 1979; Шатилова Н.В. и соавт., 1980; Борлов Е.Н., 1982).

У больных с экземой и аллергодерматитом наблюдается снижение Т-лимфоцитов, в частности, дефицит Т-супрессоров (Телегутаева 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 (Горланов И.А., 1980; Млинская Л.М. и соавт., 1983; Ring e.a., 1979; Silny e.a., 1983).

Выявлены различные типы дисиммуноглобулиномий: гиперпродукция реагинов (IgE), дефекты гуморального иммунитета по классам иммуноглобулинов А и М, недостаточность секреторного IgA (Градинаров А.М. и соавт., 1982; Шуцкий И.В. и соавт., 1982; Ало А.Д. и соавт., 1983; Гогебашвили Н.В. и соавт., 1983; Нарцалишвили Е.М. и соавт., 1983; Ревликова В.А., 1983; Сивак В.П., 1983; Синявская О.А. и соавт., 1983; Торопова Н.П. и соавт., 1983; Buckley, 1980; Beard e.a., 1981; Johnson e.a., 1982; Hattevig e.a., 1984). По данным А.М. Чернуха и Е.Н. Сролова (1982) повышенное содержание IgE связано с повышением числа В-лимфоцитов, синтезирующих в основном неспецифические IgE, так как образование специфических индуцированных АГ 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, последствиями факторами с поломками нейрогуморальных регуляторных механизмов, и, вероятнее всего, сочетанием всех или некоторых из этих факторов (Чернук А.М. и соавт., 1982). По мнению Н.В. Шатиловой и соавт. (1980) другим важным предрасполагающим моментом при заболевании аллергодерматозами является повышение чувствительности организма (коэффициент) к различным АГ.

Специфическая иммунологическая сенсибилизация может быть как первичной (атопия), т.е. обусловленной врожденными особенностями реактивности, так и вторичной, являющейся результатом слабого иммунного ответа, при котором вырабатываются, в основном, сенсибилизирующие АГ - реагины, 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 сенсибилизаторами (аллергенами). Сенсибилизированный и с ослабленной реактивностью организм легче подвергается патогенному действию различных АГ и не только слабо реагирует на АГ иммунологии, 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; Бролов Е.П., 1982).

В работах последнего десятилетия нашли подтверждение представления о роли циклических нуклеотидов как внутриклеточных медиаторов симпатической (ц АМФ) и парасимпатической (ц ГМФ) нервной системы и участии ионов Са в системе регуляции аллергических реакций (Гущин И.С., 1980; Бицерградова 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.Б. 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 (Малаховский В.Е. и соавт., 1979; Матанич-на О.А., 1978; Берсная Н.И., 1981; Church e.a., 1978; Furukawa e.a., 1979) считают, что реагионный 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 общих IgE и специфических (Бролов Н.Е., 1982; Бабушкин В.А. и соавт., 1985; Буров e.a., 1979; Heiner, 1980; Kajosaari e.a., 1981).

Возможную роль субкласса IgG₄-антител в развитии атопической экземы отмечают в реакциях немедленного типа авторы Afherton (1981), Metcalfe (1984). Высокие уровни обоняй классов антител IgG₄ и IgE обнаружены у детей с экземой (Shakib e.a., 1977).

В настоящее время представлены доказательства, что специфичный иммунный ответ при аллергодermатозах генетически детерминирован, регулируется генами иммунной реактивности, специализированными 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) (Craciun e.a., 1977).

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

продуцищей 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; Елисеевская Г.Ф., 1980; Левинская Е.Б., 1983).

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

С современных позиций иммунология аллергические реакции надо рассматривать на уровне всего организма, с учетом интегральной оценки иммунных и неиммунных механизмов (Адо А.Д., 1978, 1983; Вельтищев В.В., 1984; Михайлова З.М., 1985). Неодновременную 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 (Лесина С.Г. и соавт., 1983; Петров В.И. и соавт., 1983; Танако З.Н. 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-

рих протекает иммунная реакция (Огородова Т.С. и соавт., 1981; Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Панкин 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, спонтанной мутацией или повреждением, например, воспалительным процессом (Гришевич Ю.А. и соавт., 1981; Журавлев Ю.В. и соавт., 1981; Молотков Б.А. и соавт., 1983; Ильин В.И. и соавт., 1983; Theofilopoulos e.a., 1979; Williams, 1981; Penner e.a., 1982; Sjöholm e.a., 1983).

Клиренс ЦИК системой монопузыдерных фагоцитов (РСС) обеспечивает защиту организма от развития патологических процессов. Обнаружение ЦИК в небольших количествах у здоровых лиц (Бриштейн А.Л., 1983), в частности, ЦИК, содержащие ингибиторы 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 продуцию антимоноглобулинов (ревматоидных факторов или антициропатических АТ) ведет к формированию ЦИК, которые содержат эти антимоноглобулины и выявляются 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 (Федорич 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, ацидность связывания с АГ), молекулярным соотношением АГ/АТ, вторичным связыванием с ЦИК других молекул - компонентом комплемента (Сура В.В. и соавт., 1980; Стручков Н.В. и соавт., 1983; Sedlacek, 1980). Изучение свойств ЦИК показало, что размер и растворимость - наиболее важные физико-химические свойства (Finblom e.a., 1979; Mannik, 1980; Jones e.a., 1981). Размер является важным фактором, влияющим на скорость удаления ЦИК из кровотока (Стручков Н.В. и соавт., 1983; Mannik, 1980). Крупные иммунные комплексы (с константой седиментации ≥ 115) удаляются быстро - более 90% и исчезают в течение I часа. Мелкие иммунные комплексы (с константой седиментации ≤ 115) удаляются медленно - 10-15% и исчезают в течение 24 часов.

ментации не более 115) 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 (Шицкий 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.

АГ класса IgA, IgG₂, IgG₄ 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 С3-рецепторы на фагоцитирующих клетках. Активация комплемента происходит, если в комплекс входит IgG-антитела (IgG₃, IgG₁) и IgM. Антитела IgG₄, IgE комплемент не связывают (Spiegelberg, 1974; Daha, 1982; Colomb e.a., 1983; Ratnoff e.a., 1983).

Эффекты активации системы комплемента включают: иммунное прилипание, связывание лейкоцитов с С3в, фиксированномуся в мембранам или к ИК в месте активации комплемента; хемотаксис лейкоцитов под влиянием С5а; дегрануляция нейтрофилов как следствие иммунного прилипания к С3в в условиях, когда фагоциты по каким-либо причинам невозможны, выделение азотистых оксидов (С3а и С5а), вызывающих дегрануляцию базофилю; лизис клеточных мембран С5-С9 компонентами комплемента (Ко-

роль Л.А., 1977; Чечинова Э.Н., 1978; Кавкин К.Н. 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 B превращаются в растворимые фрагменты, которые легче выпадают из тканей или из клеточных мембран (Muller e.a., 1975; Сзор e.a., 1976; Kijlstra e.a., 1980; Takahashi e.a., 1980; Schrifferli e.a., 1982). Следовательно, приобретенный или первичный дефицит комплемента приведет к персистенции в тканях отложившегося ИК.

По мнению Mannik (1980), В.В.Поринова и соавт. (1984), нарушение функциональной активности РСС в результате функциональной перегрузки (изведения избытка ЦИК, бактерий, вирусов, агрегированных белков или фармакологических веществ) 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 С3-рецепторы клеточных мембран (Cook e.a., 1983; Dereski e.a., 1985). Активация клеток макрофагального ряда (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов) ведет к их дегрануляции (Daha, 1982). Активация макрофагов ведет к их фагоцитозу, прикрепляясь к их Fc-рецепторам ЦИК, и может сопровождаться выбросом протеолитических ферментов. Лизосомальные ферменты, освобождающиеся при фагоцитозе, являются преимущественно гидролазами: кислая фосфатаза, коллагеназа, эластаза, катепсины и др. Гистамин и серотонин в аллергических реакциях ИК

типа могут освобождаться из агрегированных тромбоцитов после фиксации на них ИК через С3a- и С5a-рецепторы. Гистамин может выделяться из базофилов и тучных клеток под влиянием ангиотензина (Tschopp e.a., 1982; Wetsel e.a., 1982; Regal e.a., 1983; Madonna e.a., 1985).

По мнению Sundsma (1983) действие медиаторов II типа выражается не только в активации комплемента, действии лизосомальных ферментов, но и в активации калликреин-кининовой системы. При повреждающем воздействии ИК происходит активация фактора Хагенара и/или плазминовой системы с последующей активацией калликреин-кининовой системы с образованием кининов, активных нейровазосоккитивных полипептидов (Weissbarth e.a., 1979; Cooper e.a., 1980; Chebrehewet e.a., 1981).

Theofilopoulos (1979) указывает, что взаимодействие ЦИК с Fc-, С3-антителными рецепторами лимфоцитов ведет к усиление или ослабление гуморального и клеточного иммунного ответа в зависимости от состава и конфигурации ЦИК. ЦИК стимулируют или блокируют B-лимфоциты, подавляют активность антигептапродуцирующих клеток, стимулируют продуцию супрессорных и келлерных факторов T-лимфоцитов, усиливают или блокируют активность K-клеток, подавляют опосредованный T-клетками цитолиз (Лесков В.Н. и соавт., 1981; Кульберг А.Я., 1982; Пиногин Б.В. и соавт., 1982; Калинович А.Г. и соавт., 1983; Soderberg e.a., 1978; Revillard e.a., 1979; Hercend e.a., 1982).

Не исключено, что выявление ЦИК в регуляции иммунного ответа, а также в цитотоксичные клеточные реакции представляет один из важнейших патогенетических эффектов ЦИК при иммунокомplexных заболеваниях (Шилов Е.И. и соавт., 1981). ЦИК приобретают патологическую направленность, играют роль в

развитии гломерулонефрита, откладывается 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.И. 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; Дуковский Н.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 (Молотилов Б.А. и соавт., 1983; Черников В.В. и соавт., 1984; Santoro e.a., 1977; Solling e.a., 1978).

В литературе имеется данные о повышенном содержании ИК у детей с гломерулонефритом, цианонефритом (Верескова С.А. и соавт., 1983; Наставщева Т.Л. и соавт., 1983; Чебстарева 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.И. 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 проведении клинико-иммунологических сопоставлений между эффектом лечения и состоянием ЦК.

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 мембраноактивизующего комплекса (Иванов А.А., 1977; Король Л.А., 1977; Чечикова Э.П., 1978; Кашкин К.П. и соавт., 1981; Kolb e.a., 1973; Füst, 1978/79; James, 1982). Эта система может постепенно активизоваться в результате взаимодействия некоторых инициальных компонентов с комплексами АГ-АГ 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 вызывать в реакции против микробов фагоциты и другие иммунокомpetентные 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 поражений собственных клеток организма (Adinolfi e.a., 1982; Luskin e.a., 1982).

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

ем комплексов антиген-антитело) и "альтернативный" или "пропердиновый" (с участием сывороточного белка пропердина) (Капкин 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 трипсиноподобных ферментов, дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), с-реактивного белка и стафилококкового белка А (Капкин 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: распознавающий блок (С1), активирующий блок (С2, С3, С4) и блок, атакующий клеточные мембранны (С5, С6, С7, С8, С9). Распознавающий блок (С1) состоит из трех субъединиц (С1_q, С1_r, С1_s), 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 субъединицы. Присоединение С1_q происходит к Fc-фрагменту IgG или IgM в присутствии ионов кальция (Чечикова 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 С1_q осуществляется на поверхности входящих в комплекс антиген-антитело молекул иммуноглобулинов IgG и IgM. Способность присоединять С1_q у разных субклассов IgG человека убывает в последовательности IgG₃ > IgG₁ > IgG₂ > IgG₄. Антитела субкласса IgG₄, хотя и свя-

зывают С1q, но инициальную активацию комплемента не запускают (Lachmann, 1975; Muller-Eberhard, 1980).

Фиксировать комплемент могут только молекулы иммуноглобулинов, изменяющие свою пространственную конфигурацию, что имеет место при их взаимодействии с антигеном или в результате искусственной агрегации молекул иммуноглобулинов. Происходящие в процессе связывания распознавшего блока конформационные изменения молекулы С1q вызывают изменения в строении С1r. В результате этого С1r активируется как протеаза и начинает расщеплять молекулу С1s на два пептида с молекулярной массой (мол.м.) 59 000 и 30 000 дальтон. Меньший пептид обладает эстеразной активностью (С1 - эстераза, С1s). Естественными субстратами для С1s (С1s) являются сывороточные компоненты комплемента С4 и С2. Под влиянием С1-эстеразы от белков С2 и С4 отщепляются малые фрагменты С2b и С4a (мол.м. соответственно 37 000 и 8 000 дальтон), а оставшиеся крупные пептиды С2a и С4b в присутствии ионов магния соединяются в виде комплекса С4bС2a (С4b2a). Этот комплекс обладает протеолитической активностью и может фиксироваться отдельно от места локализации распознавшего блока (Сортане и др., 1983).

Активированный, обладающий протеолитической активностью комплекс С4b2a в качестве С8-конвертазы способен фиксировать С8 и расщеплять его на фрагменты С8a (мол.м. 9000 дальтон) и С8b. В свою очередь, С8ы легко ассоциируются с С4b2a, образуя тройномолекулярный комплекс С4b28 или С5-конвертазу (активирующий блок). С8-конвертаза (С4b2a) может активировать и расщеплять множество молекул С8; их фрагменты С8ы затем фиксируются вблизи места фиксации распознавшего блока или начинают циркулировать. Циркулирующие С8ы последовательно расщепляют-

ся на неактивные фрагменты С3 α и С3 β (Lachman, 1975). Компонент С3 – важнейшее звено системы комплемента, участвующий в процессе активации комплемента как "классическим" (комплекс антиген-антитело), так и "проперидновым" способом.

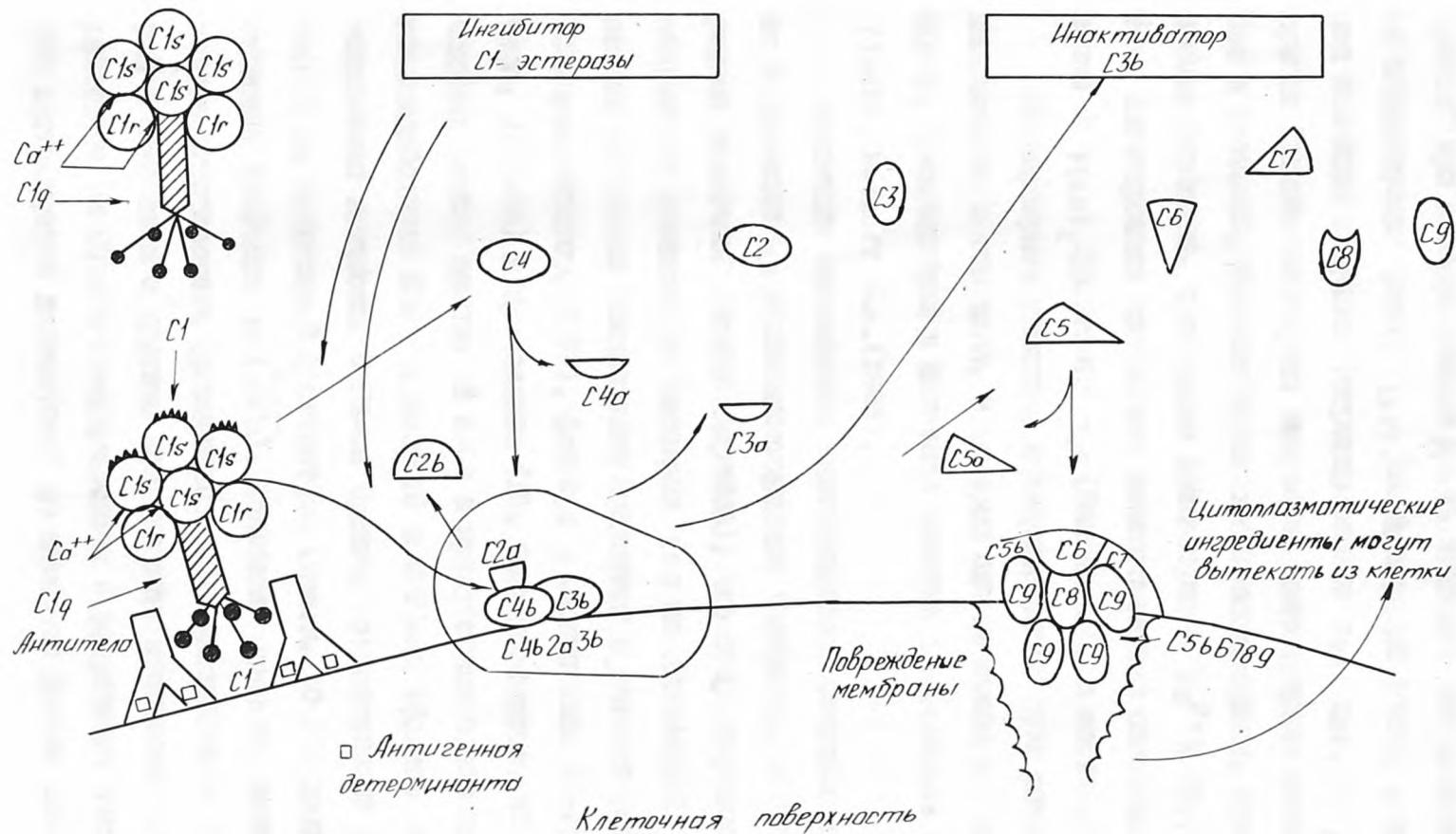
Трехмолекулярный комплекс С4 β 2 α 3 β обладает пептидазной активностью и способен расщеплять С5 на фрагменты С5 α и С5 β . С образованием этих фрагментов начинается активация третьего – "атакующего блока" комплемента. Низкомолекулярный фрагмент С5 α (мол.м. 10 000 – 15 000 дальтон) поступает в сыворотку, а С5 β (мол.м. 165 000 дальтон) может осесть на мембране клеток в местах предшествующих компонентов комплемента и инициировать последовательное присоединение компонентов комплемента С6, С7, С8, С9. Образовавшийся комплекс С5-С9 стабилен, имеет мол.м. около 760 000 дальтон и может пребывать на мембранных клеток в цитолитически активной форме или в жидкой фазе в неактивном состоянии в комплексе с кислым α -глико-протеидом (Muller-Eberhard, 1978, 1980). Усиление цитолитически активного комплекса С5-С9 может быть инициировано также при активации С5 трипсином или плазмином в присутствии С6 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 комплексом клеточных мембран.

Активация С1 α , а затем последующих блоков системы комплемента может произойти в результате ферментативного расщепления компонентов комплемента трипсином или плазмином крови (Cooper e.a., 1980). Механизмы, которые регулируют активность классического пути, представлены в обзорах, опублико-

венных Lachmann (1975), Muller-Eberhard (1980). Эти механизмы можно представить следующим образом: 1) все компоненты находятся в крови в форме предшественников и активируются только, когда это необходимо; 2) большинство фрагментов и комплексов, образующихся во время активации комплемента, являются короткоживущими; 3) имеется инактиватор С1 (инактиватор С1-естеразы или С1 INA), который препятствует неограниченному действию активированного С1 на С4 и С2 в идущей фазе. Недостаточность этого инактиватора вызывает заболевание, известное как проктенный ангидровротический отек; 4) имеется сывороточный инактиватор С3 β , который ферментным путем действует на С3 β , но не на нативный С3, превращая его в неактивные фрагменты С3 α и С3 δ . Вследствие этого этот инактиватор регулирует концентрацию С3 β , а следовательно, и активацию комплемента по альтернативному пути; 5) катализатор С3 β инактиватора (β IN) помогает инактиватору С3 β осуществлять свое действие; 6) имеется обратная связь в инактивации синтеза С3 продуктами его распада. Этот механизм может ограничивать распространение продуктов активации С3 при хронических заболеваниях, связанных с активацией комплемента.

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

Однако активация комплемента может происходить и без участия иммунных комплексов, "распознавшего" блока (С1q, С1r, С1s), компонентов комплемента С2 и С4 и Ca^{2+} . Для активации комплемента в этом случае необходимы Mg^{2+} и сывороточный белок пропердин, поэтому второй способ активации называется "пропердиновым" или "альтернативным". Первый "распознавающий



блоком" при альтернативном пути активации комплемента является инициирующий фактор (if). Инициирующий фактор активируется под влиянием иммунных (агрегирование IgA, IgE, IgG₄) и неиммунных (липополисахариды микробов, полисахариды высших грибов и растений, токсины животного происхождения, трипсиноподобные ферменты, чрезмерная концентрация Mg²⁺ и др.) реагентов. Активировать комплемент альтернативным способом могут также и F(ab)₂-фрагменты IgG (Кашкин К.Н. 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).

Активация 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 нуждается в участии фактора B (C3-прояктилизатор, CSRA), фактора D (конвертаза C3-прояктилизатора, CSRA-за) и пролердина (P). Предполагается, что на начальных этапах активации с C3 в присутствии ионов магния взаимодействует CSRA (фактор B) и CSRA-за (фактор D). В образовавшемся комплексе CSRA-за (фактор D) расцепляет CSRA (фактор B) на неактивный фрагмент Ba (мол.м. 30 000 дальтон) и активный фрагмент Bb (CSRA). Комплекс съзывь обладает способностью активировать (расцеплять) C3 с накоплением C3b, который в сочетании с другими компонентами комплекса (P, Bb, D) действует на C5 как C5-конвертаза. В результате этих процессов активируется действующий на мембрани кисток атакующий блок комплемента (компоненты C5-C9), последовательность анти-

вации 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 комплекс, состоящие из С3b, активированного фактора B (Bb, С3РA) и фактора D (Muller-Eberhard, 1978, 1980).

Другой белок — β III конкурирует с фактором B во время образования этих комплексов. Он диссоциирует Bb из комплекса и повышает чувствительность С3b к расщепляющему действию С3-инактиватора. Если на клеточной поверхности содержится большое количество сиаловой кислоты, гепарина или специфического ингибиторного гликопротеина (Fearon, 1983), клетки, связавшиеся с С3b, обладают в сотни раз большим аффинитетом к β III, чем к фактору B. Вследствие этого клетки или какие-либо частицы не могут образовывать С3bB 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, связавшая С3b, она обладает большим аффинитетом к фактору B, чем к β III. В результате на клеточной поверхности легко образуется комплекс С3bB и клетка ведет себя как активатор альтернативного пути. Таким образом, под регуляторным контролем содержащих сиаловую кислоту гликопротеинов или гликолипидов, гепарина и указанного гликопротеина образуется С3bBР, который начинает сборку С5-9 атакующего комплекса, как и в активации классического пути. На рис. I.2 представлена схематическая иллюстрация иммунного цитолиза, осуществляемого по альтернативному пути системы комплемента.

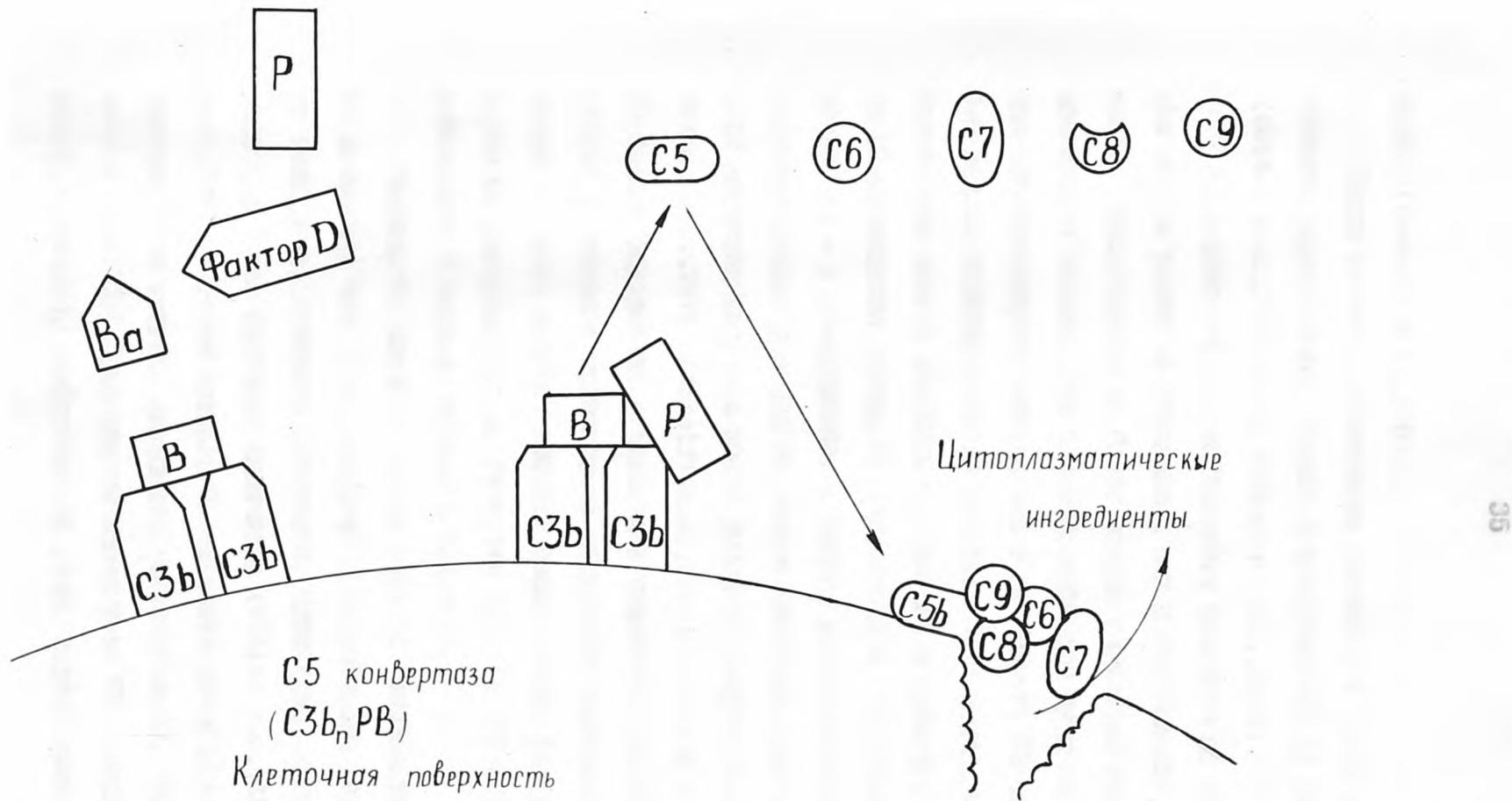


Рис. I.2. Схематическая иллюстрация альтернативного цитолиза, осуществляемого по альтернативному пути системы комплемента (Gormane *et al.*, 1983), объяснения в тексте.

мента (Cormane e.a., 1983).

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

Появление системы комплемента отмечено на тех же ранних этапах развития организма, как и становление иммунных реакций. Филогенетически более ранним считается появление С3 компонента комплемента и альтернативного пути активации. Общая комплементарная активность и активность С3 обнаружены на 8-9 неделе внутриутробного развития (Adinolfi, 1982); в ходе онтогенеза синтез комплемента отмечен в культуре ткани печени 32-недельного плода, С1-ингибитора - у 11-17-недельного плода, С4 - у 14-недельного; полная гемолитическая активность, соответствующая уровню 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). Определен содержание в различных жидкостях организма, Colten (1979) расположил жидкости по содержанию комплемента в следующем порядке: плазма, костный мозг, лимфа, экссудат, трансдузат сокреторных желез. Nakajima e.a. (1977) обнаружили комплемент в женском молоке и молозиве.

Результаты изучения места синтеза компонентов комплемента показали, что С1 синтезируется макрофагами перитонеально-го экссудата, клетками селезенки, аденоцитами, лимфатических узлов, а также клетками кишечника (Müller e.a., 1978; Colten e.a., 1981). Местом синтеза С2 являются цитоциты желез, перитонеальные клетки, лимфоциты, костный мозг, моноциты (Hartung e.a., 1983). Локализация биосинтеза С3 - миндалины, аденоциты, моноциты, лимфатические узлы, паренхиматозные клетки

печени, эпителиальные клетки кишечника, почки, спицеты. С4 синтезируется в костном мозгу, макрофагах, селезенке, клетках кишечника (Hartung e.a., 1983). С5 синтезируется костным мозгом, селезенкой. С6-С9 — паренхиматозными клетками печени (Fey e.a., 1981; McPhaden e.a., 1982).

В настоящее время появилось много новых данных по иммuno-химической характеристике компонентов комплемента, по кинетике, молекулярным механизмам иммunoного цитолиза, участии в регуляции иммunoного ответа, в воспалительных процессах, свертывании крови (Кашкин 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 сенсибилизированные частицы, способствуют фиксации 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 иммunoного ответа и поддержания его активности (Waksman, 1978; Cook e.a., 1983; Nydegger e.a., 1983).

О том, что белки системы комплемента, располагаясь на мембране клеток, могут участвовать в процессах клеточной кооперации, свидетельствует тот факт, что структуры гены, контролирующие продукцию некоторых компонентов комплемента, локализованы в главном комплексе гистосовместимости или рядом с ним (Colten, 1981). В системе комплемента существует 13

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 B (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; Рерус, 1978).

Литературные данные свидетельствуют о важной роли системы комплемента в ряде биологических важных функций, одна из которых состоит в выделении медиаторов воспаления C3b, C3a, C5a (Müller-Eberhard, 1975; Chenoweth e.a., 1980; Wetsel e.a., 1982; Miadonna 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 С3а и С5а представляют не что иное как анафилатокин (Misdonna e.a., 1985).

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

выделение гистамина из тромбоцитов (Warren, 1976). С3a и С5a 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 физиологических взаимных связях между системой комплемента, свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой системами (Иванов А.А., 1977; Вышний 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 противомикрофильном иммунитете, обеспечивая такие реакции как нейтрализация, иммунoadгезия, опсонизация, цитолиз (Кашкин К.Н. и соавт., 1981, 1984).

Важное значение в противомикрофильной защите организма имеет С3 и продукты его активации. Ранними авторами продемонстрирована связь клеток крови и ряда органов человека, имеющих рецепторы к фрагменту комплемента С3b (Dierich e.a., 1982; Cook e.a., 1983). Наличие С3b-рецепторов на эритроцитах облегчает фагоцитоз прикрепившихся к ним вирусов и микробов (Nydegger e.a., 1983).

Е.Г.Кирдей, В.И.Нечипов (1984) сообщают о первичной элиминации иммунных комплексов, фиксированных на рецепторах эритроцитов к Fc-фрагменту и С3 компоненту комплемента. Механизм усиленной деструкции эритроцитов на начальном этапе иммунного реагирования представляет собой неспецифическую реакцию в системе комплемента.

Дендрические клетки лимфатических узлов также имеют С3b рецепторы и с их помощью осуществляют иммунное сканирование и захват из крови АГ-АГ - комплемент. Удерживание 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" (Баккин К.П. и со-авт., 1984).

С3 и продукты его активации участвуют в процессах образования антител. В опытах на животных установлено, что снижение уровня С3 в крови перед иммунизацией подавляло продукцию IgG, IgA, IgE против тимус-зависимых антигенов, но не влияло на выработку IgM антител против тимус-независимых антигенов (Репус, 1974; Ochs e.a., 1983; Fleisher e.a., 1984).

Об участии системы комплемента в регуляции иммунного ответа свидетельствуют данные Repus (1974). По мнению автора дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секрециирующие антитела, сопровождается потерей С3в рецепторов. Автор считает, что раздражение С3в рецепторов В-лимфоцитов является неспецифическим сигналом для дифференцировки стимулированных антигеном В-лимфоцитов в плазматические клетки. В результате раздражения С3в рецепторов лимфоциты выделяют хемотактический 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 С3РА (фактор В) и в присутствии С3РА-зы и С3в 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 Waksmann (1978) Т-лимфоциты и белки альтернативного

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

Тромбоциты человека не имеют С3в рецепторов, но имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина, поэтому иммунное прилипание тромбоцитов человека осуществляется с участием иммуноглобулинов и С1 компонента (Fiedel e.a., 1980).

Работы многих зарубежных авторов посвящены изучению наследственной недостаточности системы комплемента (Charlesworth e.a., 1982; Lachman, 1984). Описаны случаи дефицита С1q, С1r, С1s, С4, С2, при которых были диагностированы системная красная волчанка, болезнь Шенлейн-Генока, гломерулонефрит, гемолитическая анемия. Имеются сообщения о случаях наследственной недостаточности С5, С6, С7, С8, сопровождающихся у больных повышенной чувствительностью к *Neisseria* (Lachmann e.a., 1978; Tedesco e.a., 1980; Leyva-Cobian e.a., 1981).

При дефиците С3 отмечается чрезвычайно высокая чувствительность больных к различным возбудителям инфекций. Они страдают от почечных инфекций, септицемии, инфекционными поражениями суставов и мозговых оболочек, передко у них развивается пневмония (Sampson e.a., 1982; Hannema e.a., 1984). Генетически детерминированная недостаточность С1-ингибитора ведет к развитию наследственного амгионевротического отека (Chebrehiwet e.a., 1984).

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

мунного ответа (Takahashi e.a., 1980; Daha, 1982; Schrifferli 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, солубилизированные комплементом, отличаются от исходных, обозательным ИК компонентом являются фрагмент С3в и фактор В пропердина (Szor e.a., 1976). Этот процесс сопровождается расщеплением ИК на более мелкие комплексы АГ-АТ-С3в с высвобождением части молекул антиген (Miller e.a., 1975) и формированием ИК, утративших способность фиксироваться на клеточной поверхности (Pepys, 1978).

Солубилизированные ИК рассматриваются некоторыми авторами (Takahashi, 1980) как "туниевые", 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-

гипокомплементемию по факторам C3, C4, C2 (Gigli, 1981; Boatman e.a., 1984). Гипокомплементемией сопровождаются иммуноваскулит, ревматоидный артрит, нефрит, хронический активный гепатит (Adinolfi e.a., 1982; Minta e.a., 1982; Munoz e.a., 1982).

По мнению Э.П.Чечиковой (1985), в случае стойкой гипокомплементемии у детей с глюмерулонефритом, 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 исантоматозе (Gigli, 1981; Lindner, 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 ткани 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 представляют 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 (Сибирская О.А., 1968; Малаховский В.Е. с соавт., 1979; Кузнецов Н.Н., 1982) иммунокомплексные заболевания нередко имеют источники в раннем детском возрасте в виде распространенного патофизиологического состояния как аллергический диатез, который в дальнейшем трансформируется в типичные кожные формы — экзему, нейродермит.

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

В доступной литературе мы обнаружили немногочисленные данные о роли циркулирующих иммунных комплексов, их содержания в сыворотке крови детей с аллергическим диатезом и другими аллергическими заболеваниями (Севастич А.В. и соавт., 1980; Кузнецова А.В., 1983; Маталыгина 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 (Поляк А.И. и соавт., 1981; Беклемишев Н.Д., 1982; Ленина С.Г. и соавт., 1983; Cano e.a., 1977; Steward e.a., 1980; Häfner e.a., 1981; Nakagawa e.a., 1984). Сант наличия ИК в циркуляции у больных с аллергическими заболеваниями интересен, так как в ряде случаев ИК обладают способностью повреждать базальные мембранные сосудов; этот процесс самотермозимый, носит временный характер и преобладание образования антител

прекращает этот процесс (Osvath, 1983).

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

Исследование 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 васкуловатий при многих иммунокомплексных заболеваниях.

Активация системы комплемента иммунными комплексами приводит к образованию С3a и С5a, способных к выделению этих же медиаторов с дальнейшим повреждением сосудистой стени 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; Лаврищева 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 (IIV 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 В₁₂ и В₁, 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, поллинозах) (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 (Косточкин Г.И. и соавт., 1980; Раизман С.М., 1980; Полушкин Б.В. и соавт., 1983). Работы зарубежных авторов (Berrens e.a., 1976; Glosky 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.Н., 1982; Левина С.Г. и соавт., 1983; Kay e.a., 1974; Häfner e.a., 1981; Srivastava e.a., 1982).

Исследования в клинике по изучению отдельных компонентов комплемента у детей с экземой и цейродермитом как у нас в стране, так и за рубежом носят эпизодический характер (Зверькова Ф.А. и соавт., 1980; Руданова 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 - комплек-

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

Изучение неспецифических факторов защиты и иммунологической реактивности (фагоцитоз, лизосом, комплемента) принейродермите и экземе у детей выявило их угнетение (Корнишева 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 функции макрофагов, их захватывающую и переваривающую способность, образование иммуноглобулинов, повышение содержания цитохромной фосфатазы в лейкоцитах, содержание лизосомина в сыворотке крови, активировать синтез интерферона (Векслер И.Г., 1980; Растворова Г.А. и соавт., 1983; Лазарева Д.Н. и соавт., 1985).

Продигиозан, как препарат, влияющий на иммунологическую реактивность организма, нашел применение при затяжных формах шигеллеза у детей и взрослых (Мальцев В.И., 1980; Тургунбаева О.Т. и соавт., 1981). Продигиозан позитивно влияет на клиническое течение аллергических заболеваний (Даниэли Э.Е., 1970; Усов И.Н. и соавт., 1984). Авторы отмечают адьювантный эффект продигиозана, способность модулировать иммунный ответ, стимулировать РСС, 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 C3 в виде его фрагмента C3v и может быть причиной иммунной стимуляции организма. Данный об-

фото иммуностимуляции клеточными стенками бактерий (b. *Prodigiosani*) 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 существует в солубимизации и элиминации ЦИК, большой теоретический и практический интерес представляет изучение коррелятивной связи между ЦИК и функциональной активностью системы комплемента и его ключевых компонентов С1, С2, С3, С4, С5 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 наблюдавшим нам детям проводилось комплексное клиническо-лабораторное обследование: 1) анализ анамнестических данных; 2) осмотр ребенка педиатром и дерматологом с привлечением по показаниям узких специалистов (отоларинголога, стоматолога, гинеколога); 3) гемограмма, общий анализ мочи, копрограмма; 4) протеинограмма, патофизиологическая гепатограмма; 5) иммуноглобулины А, М, С сыворотки крови; 6) тест дегрануляции базофилов с лекарственными препаратами (прямой тест ШВИЛИ), реакция торможения миграции лейкоцитов с лекарственными препаратами; 7) у части наблюдавших детей проводились исследования по определению уровня общего IgE в сыворотке крови с использованием метода ПРИСТ; 8) по показаниям проводились дополнительные исследования: коагулограмма, НБТ-тест определения фагоцитарной активности нейтрофилов, посев кала на условнопатогенную и бифидумбактерию, 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 остройми 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.Синилской (табл.2.1).

Таблица 2.1

Рабочая схема клинических проявлений аллергического диатеза у детей

Клинические Формы		Фаза процесса
Преимущественно кожные	Сочетанные	
Аллергический конституциональный дерматит	Дермодесириаторный 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 (лифуэзный)		
Стройулес		

В настоящее время существует ряд методов обнаружения ЦК. Их можно разделить на две основные группы: антигеноспецифические методы и антиген-неспецифические. Определение ЦК 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 пресипитации 3% и 4% полистиленгликолем (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%, 8%, 3% и 4% растворы ПЭГ с молекуллярной 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 гептап-бутаноловой смесью с последующим центрифугированием в режиме возрастающих ускорений 300-400 г - 3 мин., 700-800 г - 3 мин. и 1300-1500 г - 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 ионической 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 г - 20 мин. Для удаления остатков непрепарировавших компонентов сыворотки и чистоты белков дважды

промывали 3 ил 3% и 4% раствором ПБГ прещипитат соответствующих проб в режиме центрифугирования 5000 g - 20 мин., удаляя налосадочную жидкость, слив ее осторожно и осушив стеки пробирок фильтровальной бумагой после каждого центрифугирования. Осадок заливали 3 ил 0,1М раствора 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 NaOH.

По калибровочной кривой определяли количество белка в цюлочном растворе осадка, которое служит мерой количества растворимых иммунных комплексов в сыворотке. Данные выражали в миллиграммах на 1 ил 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 E в ЦИК осуществлялось с помощью ферментного метода, разработанного нами с учетом рекомендаций, изложенных в работе Cuestdon e.a.(1976). Определение IgE в ЦИК состояло из нескольких этапов. Готовили 2% агар "Джело". Затем добавляли к нему равное количество моноспецифической, разведенной в два раза сыворотки против иммуноглобулина E производства Ставропольского НИИ вакцины и сывороток, с добавлением 1% бычьего альбумина в буферный натрий-фосфатный раствор (pH 7,4). В качестве консерванта использовали мертиолат (1:2500), рабочий раствор 0,01% (NaN₃).

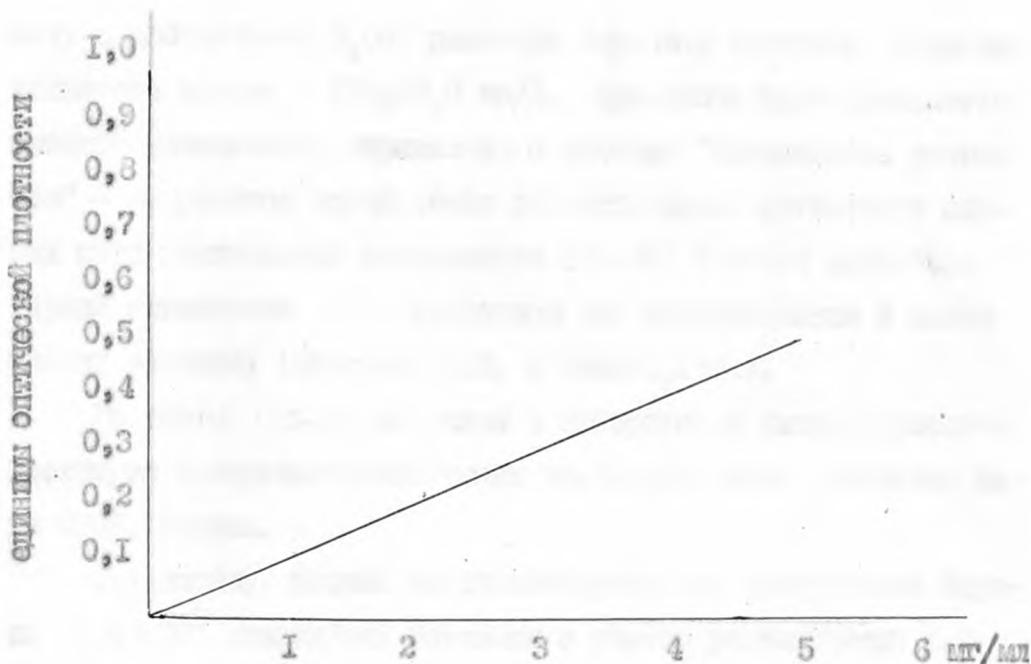


Рис.2.1 Калибровочная кривая для определения ЦИК

По оси абсцисс - концентрация ЦИК (в $\mu\text{г}/\text{мл}$).

По оси ординат - экстинция (в единицах оптической плотности, 0,0-2,0).

В готовом агаре делали лунки по 4-5 мм в диаметре, которые промывали готовым буферным раствором. В лунки вносили по 20 мкл исследуемого пречинната ЦИК, 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 инкубации с конъюгатом анти- IgE -АТ - ХИО 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 - $170 \pm 20,0$ ке/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 (Василова Л.М. и соавт., 1984).

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

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

Для титрования использовали и-микропанели, в 6 рядах которых помещали по 25 мкл версонал-медицинского буфера, содержащего Ca^{2+} и 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 сенсибилизованных 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 ЦК в сыворотке крови, качественная оценка препарата, с определением IgA, IgM, IgE, IgG проведена у 203 детей, определение общего IgE в сыворотке крови - 55, тест Шели и РГИ - 253, функциональная активность комплемента - у 339 детей. Дети обследовались дважды: в период манифестных проявлений и в период клинического улучшения.

Определение концентрации IgE в сыворотке крови радиоиммунным методом ПРИСТ проводилось аспирантом кафедры Б.А.Башкиным.

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:

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

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 среднес арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (s), 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-числительной машине "Basik" 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	Аллергич- ский кон- ституцио- нальный дерматит	Истин- ная эк- зема	Себо- реальная экзема	Нейро- дермит
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

Пол	Общее число детей	Аллергический конституциональный дерматит	Истин- ная экзема	Себо- реальная экзема	Нейро- дермит
Мальчики	74	8	43	5	18
Девочки	56	13	17	6	20

(34 ребенка - 38,6%), 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 аллер-

незом и достоверно чаще по линии матери, чем по линии отца или ближайших родственников (Балловская Г.Ф., 1980; Спивакова О.А. и соавт., 1983; Чигринцева Л.И., 1984; Kjellman е.а., 1979).

Генетические факторы являются предрасполагающими и способствуют изменению реактивности детского организма. Параллельно с этим решавшее значение принадлежит неблагоприятным воздействиям внешней среды. К таким факторам в перинатальный период относятся: соматические заболевания и профессиональная вредность у родителей (Левицкая Е.Б., 1983; Чигринцева Л.И., 1984); нарушения нормального течения антениатального периода; токсикозы I и II половины беременности; угроза прерывания беременности; острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний беременной женщины, прием различных лекарственных препаратов (внутривенные вливания глюкозы, антибиотики, сульфаниламиды, витамины группы "В", "С", гормональные препараты и другие), погрешности в питании будущей матери, несоответствие организмов матери и плода по системе АBO и Rh-фактору (Михайлова З.И. и соавт., 1979; Спивакова О.А. и соавт., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983).

В интрапатальный и постнатальный периоды развития плода и ребенка к неблагоприятным факторам относятся: патологическое течение родов, асфиксия, рождение детей с нарушением мозгового кровообращения, спрености 2-3 степени, длительная физиологическая желтуха, острые вирусные респираторные инфекции в период новорожденности (Градинаров 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 наблюдавшихся детей

	З а б о л е в а н и я					
	Сердечно-сосудистые	Дыхательной системы	Желудочно-кишечные	Мочевыделительные	Кожи, не аллергич. инфекции	Очаги хрон. инфекции
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 антениатальный и постнатальный период жизни наблюдавшихся детей отражены в табл.3.4.

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

Характер питания матери в период беременности играет роль в сенсибилизации плода, на что указывают А.Л.Студеникин и соавт. (1973), Т.С.Соколова и соавт. (1983), Л.И.Чигрице-

Таблица 3.4

Факторы "риска" анто-, интра- и пост-
натального периодов развития

Период развития	Факторы "риска"	Число наблюдений
Антенаатальный	Токсикоз I половины беременности	27
	Токсикоз II половины беременности	30
	Угроза прерывания беременности	8
	Перенесенные заболевания во время беременности:	
	– ОРВИ	12
	– обострение аллергических заболеваний	4
	– другие	2
	Профессиональные пренести	10
	Медикаментозное лечение во время беременности:	
	– препараты глюкозы	15
	– антибиотики	4
	– витамины	16
	– гормонотерапия	2
	– другие	3
	Погрешности в питании	30
Интраатальный	Осложненные роды	23
	Недополненность	3
	Аспидисия и гипоксическая энцефалопатия	21
Постнатальный	Определи 2-3 степени	7
	Превышение физиологической убыли массы	5

ва (1984).

В наших наблюдениях у 30 (23,1%) матерей в период беременности выявлены пограничности 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.И., 1983; Ногаллер А.И., 1983; Миракилова А.И. 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 > яйца > кура > рыба.

По данным различных исследователей, пищевая аллергия встречается в 19,6-39,2% случаев (Воронцов И.И., 1983; Миракилова А.И. 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 сные месяца и своевременный прикорм (Терлецкая Р.Н. и соавт., 1978; Миракилова А.И. 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 грудным молоком детей первых месяцев жизни (Синявская О.А., 1968; Градинаров А.И., 1976; Atherton, 1981). Грудное молоко содержит защитные и биологически активные факторы: IgA (SIGA) способствуют полноестественному созреванию иммунной системы, защищают от антигенного воздействия (Roberts e.a., 1977). Лизоцимы, комплемент С8, активация последнего происходит под влиянием IgA, также участвуют 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 докорми 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 докорми 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).

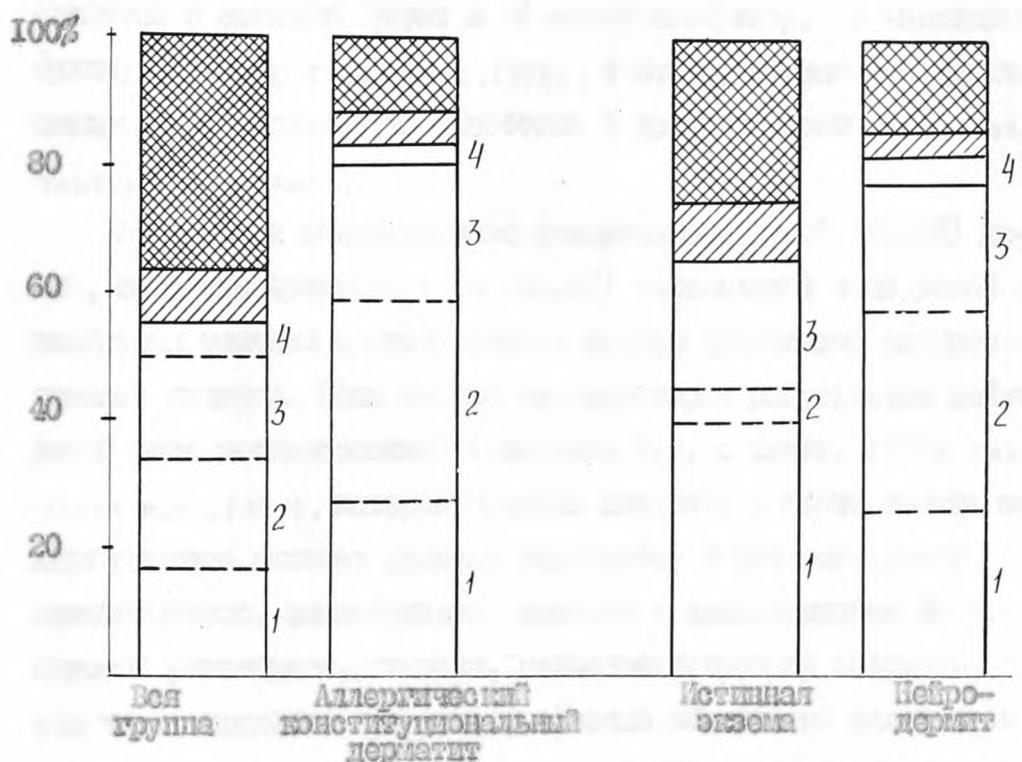
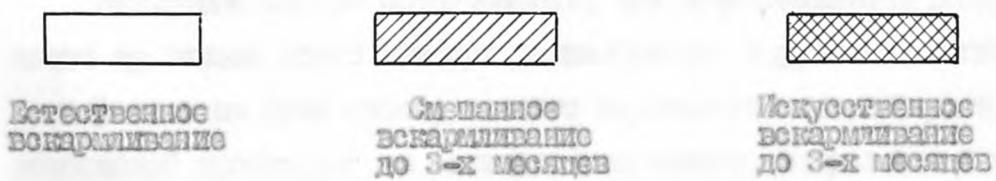


Рис.3.1. Распределение детей в зависимости от вида вскармливания и клинической формы (в процентах).



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 α -лактоглобулину, β -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%) наблюдавших нами детей послужили толчком к манифестиации первых проявлений аллергического диатеза. Наше 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, однобразному питанию с преобладанием пищи, богатой углеводами, питанию, несоответствующему возрасту, в том числе введение прикормов, наличие обилия аллергенов в рационе, недостаточному содержанию витаминов и микроэлементов в пище.

Некоторые авторы подчеркивают, что сенсибилизация детского организма возникает при разнообразных нарушениях пищевого режима на фоне несовершенного ферментативного аппарата, повышенной проницаемости слизистых кишечника, не зрелости иммунной системы, свойственных раннему детскому возрасту (Михайлова З.Н. 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 представили 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 наблюдавшегося контингента детей 41 (31,6%) ребенка перенес ОРВИ на первом году жизни 6-8 раз и более. Анализ анатомистических 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 усаждение клинических симптомов экземы и нейродермита на фоне ОРВИ.

Имеются доказательства, что у больных экземой и нейродермитом определяется повышенная чувствительность к вирусным инфекциям (Гребнева 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 (Первиков В.В. и соавт., 1984).

Вирусы повышают проницаемость клеточных мембран, изменяют строение липидного слоя, вызывают разрыв мембран, цитолиз клеток (Вельтицов В.Е. и соавт., 1982). По мнению Glovsky e.a., (1980) вирусы способствуют трансмембральному 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 эиазита 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 В.И.Парцалис и соавт. (1983), IgA 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) встречаются в 4 раза чаще, чем у здоровых детей (Гербер В.Х., 1964; Гольдштейн Л.М., 1971; Круглий 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%). Карбес 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 (Шуматова Г.Г., 1975; Каракулина Л.Н. и соавт., 1980; Марьянис Е.Д. и соавт., 1983; Потемкина А.Н., 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 (Тряпичников П.В., 1978).

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, осложненный массивной индормией, наблюдался у 18 детей (13,1%).

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

Сепсис перенесли 3 ребенка (2,3%), явления ражита наблюдались у 6 детей (4,6%).

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

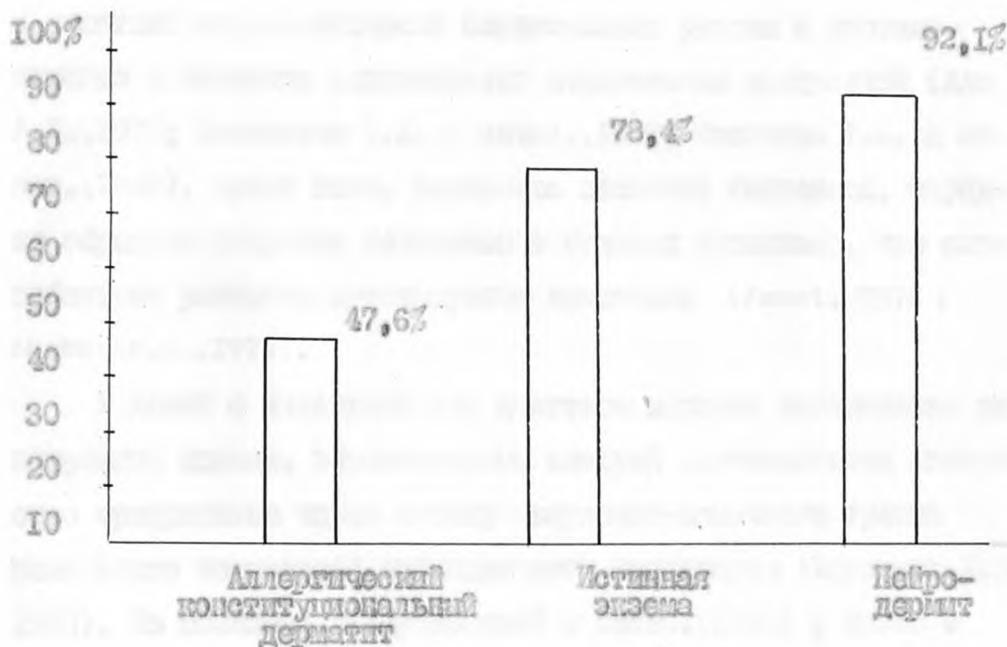


Рис.3.2. Относительный вес детей с очагами хронической инфекции в желудочно-кишечном тракте в зависимости от клинических проявлений.

одежда, пластика, красители, лаки, моющие средства. Анализ анамнестических данных показал, что у 15 детей (11,5%) манифестируют кожных проявлений связана с бытовыми аллергенами. В патогенезе экземы и нейродермита несомненна роль домашней пыли, пыльцы растений, грибков, 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 лекарства 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.Л. и соавт., 1983; Соколова Т.С. и соавт., 1983). Кроме того, лекарства являются гаптенами, передко образуют иммунные комплексы с белками организма, что способствует развитию аутоиммунных процессов (Joost, 1974; Asghar e.a., 1979).

У детей с аллергическим диатезом нередко наблюдаются гипопротромные анемии, обусловленные потерей значительного количества эритроцитов через стенку желудочно-кишечного тракта вследствие повышенной проницаемости капилляров (Воропцов И.Н., 1983). По мнению А.В.Карягиновой и соавт.(1984) у детей с анемией отмечается более высокое напряжение окислительных процессов (снижение ферментативной активности лимфоцитов, де-прессия 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, антибиотикотерапия 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% (Мираклиева А.Н. и соавт., 1983) и 14,4% (Торопова Н.П., 1981).

Имеются клинические наблюдения о проявлении медицинской аллергии у новорожденных, родившихся от матерей с повышенной чувствительностью к пенициллину, эритромицину (Соловченко И.Н., Осип А.И., 1978).

Мы определили наличие лекарственной аллергии к лекарственным препаратам: к пенициллину, аминогликозиду у 4 наблюдавшихся детей (3,1%), не получавших никогда эти лекарства, вытили ее к новоканну у 1 ребенка (0,8%), к витаминам группы "В" 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, полигипергии, высоким уровнем сенсибилизации мы наблюдали групповые реакции к нескольким лекарственным препаратам: сульфаниламидам и новоканну, антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринам, витаминам группы "В". 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 имели розеолёзно-папулёзный, розеолёзно-покрасневший или пятнистый кореподобный характер у 35 детей (41,7%). Крапивница и отёк Квинке встретились у 14 детей (16,7%), инфильтраты по типу феномена Артиса - у 4 детей (4,8%). Следует подчеркнуть, что передним проявлением лекарственной сенсибилизации у 31 ребенка (36,8%) были манифестации конных проявлений аллергического диатеза. В отдельных случаях имели место ларингоспазм, повышение температуры, зуд конных покровов, аллергический ринит, частое мочеиспускание, боли в животе.

Анализируя данные анамнеза, мы установили, что горю-

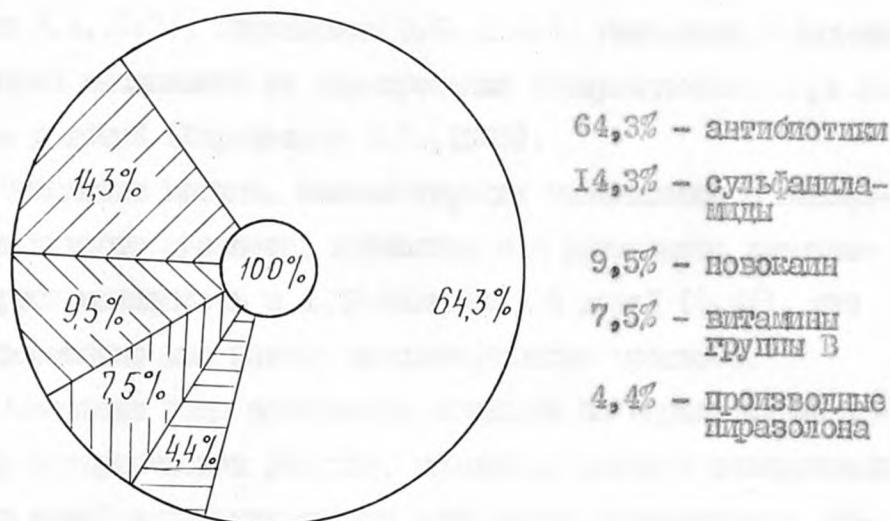


Рис.3.3. Этиологическая структура лекарственной аллергии у детей с аллергическим диатезом

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) вызывали не только привыкание, но и сенсибилизацию 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 (РГМ и прямой тест ШЕЛЛ с лекарственными препаратами).

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

резии А.А., 1974; Гервазиева В.Б., 1983). Установлено влияние коклюшной вакцинации на формирование аллергического IgE-Феномена у детей (Гервазиева В.Б., 1983).

Выяснение причин, способствующих возникновению манифестации кожного процесса, позволило нам установить повышенную чувствительность к АКДС-вакцине у 5 детей (3,0%), что было расценено как фактор патологического процесса.

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

По мнению Р.К. Ермековой (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 взаимоиндуцирующим эффектом.

Одной из характерных особенностей аллергического диатеза является сочетанность причинно-значимых факторов в развитии его клинических проявлений (Синяевская 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 (10,0%) были найдены четыре причинно-значимых фактора. Полученные данные свидетельствуют о преобладании полисенсибилизации в генезе аллергического диатеза.

Возрастную динамику появления первых признаков аллерги-

Число детей (абс.числа)

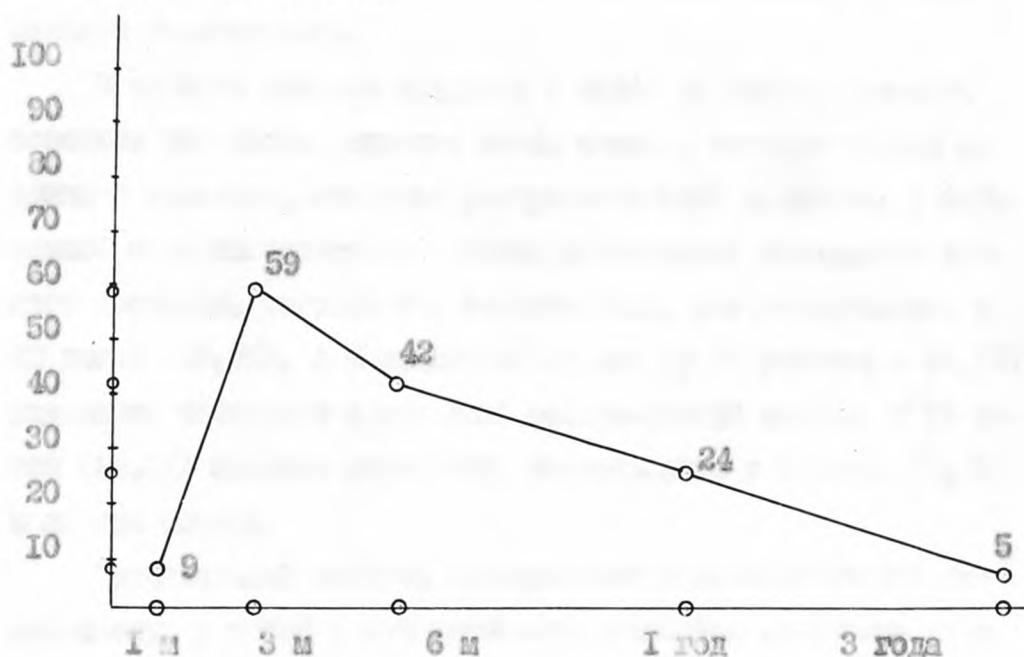


Рис.3.4. Возрастная динамика появления первых признаков аллергического диатеза.

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 кожные 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 внутргутробный 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 обострение кожного процесса, связанное с сезоном года, регистрировалось 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%) шло 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 частоте наблюдаемой иммунологической недостаточности по основным классам иммуноглобулинов А, М, С в зависимости от клинической формы аллергического диатеза, представлены в табл. 3.5.

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

Дина 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 наблюдавшей иммунологической недостаточности по основным классам иммуноглобулинов (A, M, C) в зависимости от клинической формы аллергического диатеза

Клиническая форма	Иммуноглобулины		
	A	M	C
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 (кофеир, 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 склонность: 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, покидающих 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 снизился 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, яйца, пшеницу.

При поступлении ребенка в стационар состояние его расценено как тяжелое. Аппетит снижен. Общее возбуждение сменялось вялостью. Подкожно-шировой слой на туловище и конечностях выражен недостаточно. Мишечный тонус снижен. Кожа лица гиперемирована, отечна с трещинами, покрыта кровянистыми корками. На волосистой части головы скарицированные корки. Кожа туловища гиперемирована, инфильтрирована, имеются микропузыри, напузы, на щеках и верхних конечностях эрозивные участки с экссудацией, покрыты корками. Элементы пиодерии на шее и туловище. В зеве умеренная гиперемия. На шее, в подмышечных, паховых областях пальпируются лимфоузлы размером 0,5 см, эластичной консистенции. Над легкими перкуторно - ясный легочный звук, аускультативно - хесткое дыхание. Границы относительной сердечной тупости соответствуют возрастной норме, сердечные тоны чистые, ритмичные, частота сердечных сокращений 138 в минуту. Живот умеренно вздут, при паль-

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

Патофизиологическая гемограмма 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%, α_1 8,8%, α_2 16%, β 15,2%, γ 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: ШИМП, реакция торможения агглютинации лейкоцитов (РТА) с лекарственными аллергенами подтвердили сенсибилизацию к лекарственным препаратам: пишольбену, карбенициллину.

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

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

Из примера видно, что у ребенка на фоне наследственной склонности, неблагоприятных факторов анте-, постнатально-го 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 наших обследованных детей имели наследственную предрасположенность (отягощенность аллергическими заболеваниями по линии матери встречалась достоверно чаще). Большинство детей подвергались действию неблагоприятных факторов в антениатальном периоде 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 манифестиации юных проявлений часто связана с лекарственной аллергией.

Образовало 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 ИМУНИХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ
В ПЕРИОДЕ МАНИФЕСТИРУЮЩИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Содержание ЦИК в сыворотке крови и их качественный анализ определялся у 130 детей с аллергическим диатезом в периоде манифестирующих проявлений. Полученные результаты сопоставляли с клинической формой, распространенность поражения кожного процесса, проводимой терапией. По характеру кожных проявлений больные были разделены на 3 группы. Минимальные признаки поражения кожи (прекращающая эритема в области шеи, единичные микровезикулы, мелкие отёчные 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, мокнущем, налиением 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 золотовато-розового цвета, покрытых жирными желтыми чешуйками. К III группе были отнесены больные с ограниченным и распространенным нейродермитом (38 детей), с характерными для него инфильтрацией, ликерозацией кожи на фоне эритемы неостровоспалильного характера, папулёзными высыпаниями, множественными экскориациями.

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	М	Д	М	Д	
Аллергический конституциональный дерматит	4	5	4	22	-	-	6	8	13	-	-	-	
Истинная экзема													
- ограниченная	7	1	1	2	1	-	9	3	12	-	-	-	
- диссеминированная	21	7	13	6	-	1	34	14	48	-	-	-	
Себорейная экзема	3	3	2	2	-	1	5	6	14	-	-	-	
Нейродермит													
- ограниченный	1	1	2	2	2	3	5	6	16	-	-	-	
- диссеминированный	-	-	3	1	10	13	13	14	43	-	-	-	
Итого	36	17	25	15	13	24	74	56	165	-	-	-	

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 A, M, G, E.

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 ($P_1 > 0,05$; $P_1 = 0,05$), 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 ($P_1 > 0,05$ 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 критерииов достоверности

Возраст	Стати- стич. показа- затели	ЦИК	
		мг/мл (3% ПЭГ)	мг/мл (4% ПЭГ)
От 2-х мес. до 1 года	n	II	II
	$M \pm m$	$0,98 \pm 0,1$	$2,06 \pm 0,1$
	σ	0,33	0,33
		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
От 1 г. 1 мес. до 2-х лет	n	28	28
	$M \pm m$	$1,16 \pm 0,15$	$2,14 \pm 0,25$
	σ	0,79	1,32
		$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$
От 2 лет 1 мес. до 3-х лет	n	32	32
	$M \pm m$	$1,05 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$
	σ	0,57	1,13

Примечания: P_1 - 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_2 - достоверность различия показателей у детей от 2 мес. до 1 года и детей от 2 лет 1 мес. до 3-х лет;

P_3 - 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

Авторы	Год	Уровень ЦИК
1. А.Х.Каглина и соавт.	1983	54,24 \pm 2,03 ед.оп.пл.
2. И.В.Маянская и соавт.	1983	115 \pm 7 мкг/мл
3. Т.Л.Пастаушева и соавт.	1983	1,08 \pm 0,1 мг/мл (3% ПЭГ) 2,15 \pm 0,3 мг/мл (4% ПЭГ)
4. И.А.Романова и соавт.	1983	172,6 \pm 18,47 мкг/мл
5. Т.В.Бицергадова 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 пресипитации (3%, 3,5%, 4%, 3,75% полиэтиленгликолем) и неоднозначностью выражения данных в пересчете на I ми 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. a., 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 кофинах проявлениях, соответствующих аллергическому

Таблица 4.5

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

Клинические формы	Статисти- ческие по- казатели	ЦИК	
		(3% ДЭГ мк/мл)	(4% ДЭГ) мк/мл
I	2	3	4
Аллергический кон- ституциональный дерматит	n	21	21
	$M \pm m$	$1,27 \pm 0,09$	$2,33 \pm 0,11$
	σ	0,41	0,49
	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,05$	
Истинная детская экзема	n	12	12
– ограниченная	$M \pm m$	$2,54 \pm 0,05$	$3,75 \pm 0,06$
	σ	0,19	0,21
	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	
	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	
– диссеминирован- ная	n	43	43
	$M \pm m$	$3,03 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,17$
	σ	0,84	1,2
	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	
	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	
	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	
Себорейная экзема	n	II	II
	$M \pm m$	$4,15 \pm 0,06$	$5,81 \pm 0,04$
	σ	0,19	0,12
	$P_0 < 0,001$	$P_0 < 0,001$	
	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	
	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	
	$P_3 < 0,001$	$P_3 < 0,001$	
	$P_4 < 0,001$	$P_4 < 0,001$	
	$P_5 < 0,001$	$P_5 < 0,001$	

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

- 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 наблюдавшихся 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 пейроперитте ($P_5 < 0,001$). С переходом процесса в следующую стадию – пейроперит, сохранилось 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 дерматоза 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 дерматоза.

Результаты определения концентрации ЦИК в сыворотке крови у обследованных нами детей подтверждают участие реакций II типа в формировании патомицологических механизмов патогенеза аллергического дерматоза у детей. Это согласуется с мнением ряда исследователей (Севашевич А.В. и соавт., 1980; Поляк А.И. и соавт., 1981; Тананко З.М. и соавт., 1983; Brostoff e.a.,

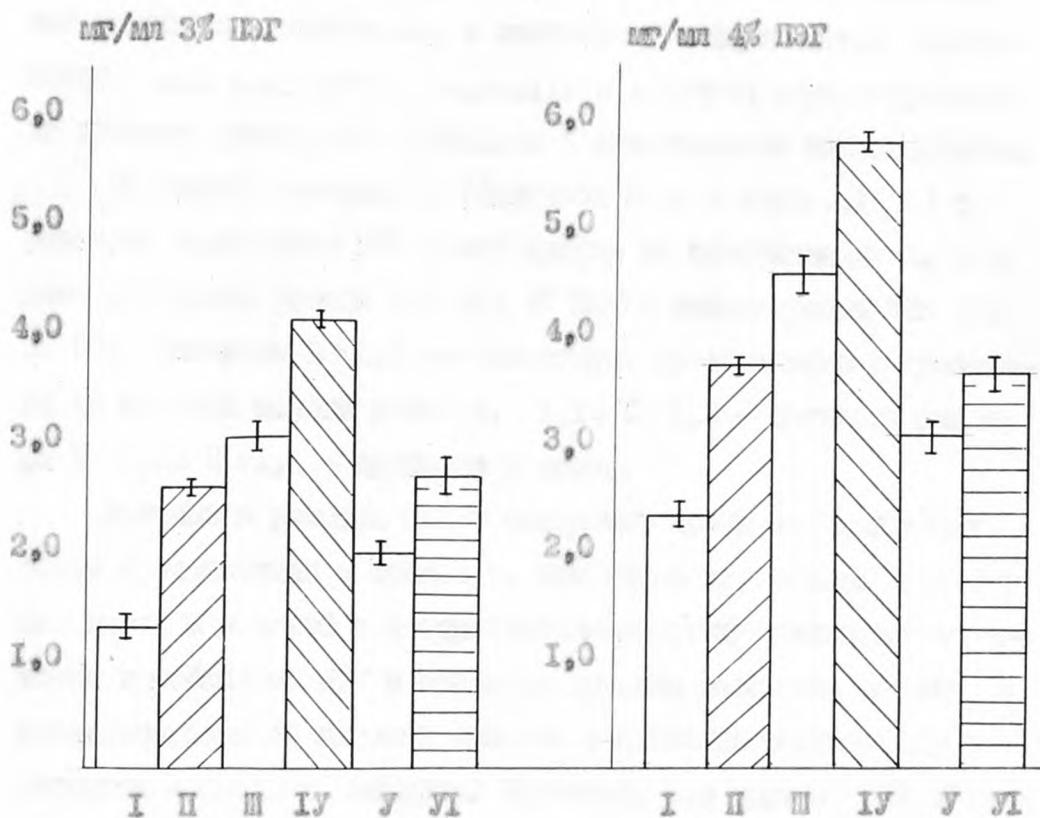


Рис. 4.1. Средние показатели ЦК в сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности кожного процесса.

- I - аллергический конституциональный дерматит;
- II - ограниченная экзема;
- III - диссеминированная экзема;
- IV - себорейная экзема;
- Y - ограниченный нейродермит;
- YI - диссеминированный нейродермит.

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

По данным литературы (Стручков Л.В. и соавт., 1983) о размерах высыпаний ЦИК можно судить по коэффициенту К, равному отношению уровня ЦИК при 4% ИЭГ к концентрации ЦИК при 3% ИЭГ. 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 пейроллеритом – средних размеров. Известно, что крупные ЦИК эффективнее удаляются из кровотока, чем мелкие и средние, которые циркулируют в крови более длительное время и имеют тенденцию к депозиции в тканях (Mannik e.a., 1980).

У 55 детей с аллергическим диагнозом 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.к. неоднородность результатов при вычислении средних значений вариант в этих группах может нивелировать особенности течения и процесса у отдельных больных. Метод аналитических группировок является наиболее традиционным приемом статистического изуче-

Таблица 4.6

Уровень и размеры ЦМК в сыворотке крови
обследованных детей

Группа обследованных	Число детей	Частота обнаружения ЦМК, в %			Средний уровень ЦМК, мг/мл	
		крупные	средние	мелкие	при 3% ПЭГ	при 4% ПЭГ
Здоровые дети	71	80	12	8	1,05±0,05	2,1±0,2
Дети с аллер- гич. конститу- циональным дерматитом	21	69	16	15	1,27±0,09	2,33±0,11
		$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$		
Дети с истин- ной диссими- нированной детской экземой	43	15	61	24	3,03±0,12	4,6±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- симирирован- ным нейро- дерматитом	27	10	73	12	2,65±0,15	3,64±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 группой здоровых детей;

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

P_2 - достоверность различия показателей с группой детей с диссимирированной детской экземой

ния связей и строится на сравнении обобщенных значений факторных и результативных признаков, поэтому допустима разбивка совокупности на любое число групп на основе формального алгоритма, удовлетворяющего требованиям (Биссеева И.И. и со-авт., 1977; Эренберг А., 1981). Сгруппировав однородные показатели, мы попытались обнаружить определенные закономерности количественного содержания ЦЖК, IgE и особенностей клинических проявлений экземы, влияние некоторых неблагоприятных факторов. Показатели ЦЖК мы соотносим с уровнем общих 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 повышенные концентрации ЦЖК по сравнению с нормой. По этому признаку мы выделили I подгруппу больных. Оказалось, что эти дети имели высокие уровни ЦЖК. При анализе истории болезни этой подгруппы детей обращало на себя внимание ранее 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 ЦЖК и иммуноглобулинов E в сыворотке крови I подгруппы больных детей приводим клинический пример.

К-ва Аня, 5 месяцев (история болезни № 5363), находясь на обследовании и лечении в областной детской больнице с 28/ХI по 16/І-1984 г. с диагнозом: аллергический диатез, диссеминированная детская экзема, хронический энтероколит, дисбактериоз кишечника, гипотрофия I степени тяжести, смешанной этиологии, период прогрессирования. ОРМ, катаральный левосторонний отит. Родилась от первой беременности.

Таблица 4.7

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

Подгруппы	Статисти-ческие показатели	ЦИК (3% ПОГ) мкг/мл	ЦИК (4% ПОГ) мкг/мл	IgE нг/л
I подгруппа	n M \pm m σ $P < 0,01$	10 1,39 \pm 0,07 0,22 P < 0,01	10 2,64 \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 σ $P < 0,001$	II 3,53 \pm 0,25 0,83 P < 0,001	II 4,93 \pm 0,33 1,09 P < 0,001	II 1377,3 \pm 117,5 389,7 P < 0,001
III подгруппа	n M \pm m σ $P < 0,001$	9 3,44 \pm 0,16 0,48 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 σ	30 2,79 \pm 0,17 0,93	30 4,13 \pm 0,28 1,53	30 716,7 \pm 107,2 587,2

Примечание. Р - достоверность различия показателей со здоровыми детьми.

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

В период беременности мать неоднократно перенесла ОРВИ, фурункулез, обострение экземы после приема в пищу ябода. Во второй половине беременности женщина часто употребляла сладости, страдает нейрореактивом с детства. У отца - бронхиальная астма, полипоз. Бабушка больна хронической экземой.

Масса ребенка при рождении 2950 г., длина тела 48 см. Девочка переведена на искусственное вскармливание с 2,5 месяцев. В 3 месяца ей сделана I-я АКДС прививка. Мать ребенка продолжала систематически нарушать диету (шоколад, яйца, томаты). В 3 месяца у ребенка по коже лица, и не появившиеся участки гиперемии с эрозиями и микровезикулами, обширное покраснение. В последующие 1,5 месяца процесс распространялся по всему телу. Лечилась амбулаторно и в стационаре, получила многократные курсы антигистаминных препаратов, но без видимого эффекта. Девочка часто болеет острой респираторной инфекцией. Поступила в стационар в тяжелом состоянии. Беспокойна. Аппетит снижен. Выражен кожный зуд. Кожный процесс имеет распространенный характер: гиперемия, обширные эрозии и покрасневшие участки на коже лица, и не, конечностей, пятнистые и микровезикулярные изменения, экскориации. Масса тела 6600 г (дефицит 6%). Увеличены все группы лимфоузлов. Гиперемия зева. Влажный кашель. Над легкими ясный перкуторный звук. Дыхание цуэрильное.

Тоны сердца чистые. Частота сердечных сокращений 140 в минуту. Биотр умеренно вадут, болезненный при пальпации в подзаданных областях. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, край закругленный, плотноэластичный. Стул со слизью, смолистость и запоры.

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

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

Развернутая копрограмма: непереваримая клетчатка (++) , жирые клетки, нейтральный жир 1-2 в поле зрения. Просев кала на дисбактериоз: не удалось определить обузыдульную из-за массивного роста протей.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови в период обострения - 1,44 мг/мл (3% ПОГ), 2,28 мг/мл (4% ПОГ). Концентрация общего IgE - 105 ке/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 реагившего механизма в развитии аллергического процесса и роль наследственной предрасположенности.

Особенность II подгруппы детей (36,7%) явилось резкое повышение у них концентрации ЦИК и повышение уровня общих 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 чаще 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. Диабактериоз кишечника выявлен у всех детей данной подгруппы. Кожный процесс у них протекал также с ранней трансформацией в более тяжелую стадию патологического процесса.

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

К-в Алёна, I год I месяц (история болезни № 5883), находился на лечении и обследовании в областной детской больнице с 30/III-1983 по 4/IV-1984 г. с диагнозом: истинная детская экзема, осложненная вторичной инфекцией с трансформацией в нейродермит, реактивный гепатит, хронический энтероколит, диабактериоз 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. Коронье молоко получает с 4 месяцев, с

введением прикорна процесс распространялся на туловище, конечности. Период аллергии на морковь, картофель, яйцо. Получал неоднократно курсы антигистаминной терапии, гормональные инъекции. Перенес 3 раза ОРВИ, отмечалась аллергическая реакция на пенициллин, новоканан (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 морщущие участки, покрытые гнойными корками, микровезикулезные высыпания, экскориации. На коже груди, в области задней поверхности шеи, локтевых сгибов — инфильтрация, ликерозация. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологии не отмечается. Биот 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 β -липопротеидов в крови — 5,59 г/л, уровень АЛТ выше нормы — 0,75 моль/л. В иммунограмме — снижение IgA до 0,49 г/л, снижение IgM до 0,82 г/л.

В копрограмме: нейтральный кир, кириные кислоты, мыла. Посев кала на дисбактериоз: отсутствие бифидумбактерии.

В период манифестирующих проявлений уровень ЦМК был очень высоким — 3,64 мг/мл (3% ПЭГ), 4,93 мг/мл (4% ПЭГ), концентрация общего IgE повышена незначительно — 18 ке/л. Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия к пенициллиновому ряду препаратов и новоканану (тест Шелли, РТМЛ).

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

наличие поливалентной сенсибилизации. У больного длительно сохранилась персистенция ЦИК в кровотоке, связанный с функциональными изменениями печени и медикаментозными влияниями.

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

У 11 детей с себорейной экземой концентрация ЦИК в сыворотке крови ($4,15 \pm 0,06$ мг/мл - 3% ПЭГ; и $5,8 \pm 0,1$ мг/мл - 4% ПЭГ) и уровень общих 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 СД-26 в 2-3 раза. Это указывает на роль липидных медиаторов аллергии в цепи с другими показателями, составляющими самостоятельные звенья патогенеза себорейной экземы.

И.В. Васильевский (1983) выявил ряд липидных признаков и генетическое сцепление некоторых из них с атопическими забо-

леванием. Он не обнаружил значимых коррелятивных связей между содержанием IgE и клиническими признаками и выявил значительную корреляцию между содержанием IgE и отношением эфиров ХС-липополиэтаноламин/липополиэтаноламин, который считает генетическим биохимическим маркером бронхиальной астмы.

У 121 ребенка с различными клиническими формами аллергического дистеза 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 дистезом 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 выявленных IgA-, IgM-, IgG-содержащих ЦИК у детей с аллергическим дистезом в зависимости от клинических форм аллергического дистеза в периоде обострения представлена в табл. 4.8. Как видно из табл. 4.8, у детей с экземой и нейродерматитом 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 провото-ке, 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 диагноза

Клиническая форма	Частота выявления иммуноглобулинов в составе ЦИК					
	A	M	C	A+M	C+A	C+M
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
Себорейная экзема	3	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 комплемента.

Нами был обследован 51 ребенок с аллергическим диагнозом 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 низких концентраций IgE в сыворотке крови в состав ЦК входили IgE, наблюдалась длительная персистенция ЦК в кровотоке и резкое снижение функциональной активности С3 ($6,8 \pm 0,4$ в титрах). Для этой группы была характерна высокая заболеваемость ОРВИ, наличие очагов хронической инфекции в ЛОР-органах и органах желудочно-кишечного тракта. У наблюдавшихся детей патологический процесс имел хронический рецидивирующий характер. В контрольной группе (30 детей) IgE содержание ЦК не обнаружено.

В свете полученных данных становится очевидным участие иммуноглобулина E в составе ЦК в патофизиологических механизмах развития аллергического диатеза. По мнению ряда исследователей (Brostoff e.a., 1977; Steward 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 ЦК 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 ЦК — $3,1 \pm 0,15$ (3% ПОГ) и $4,3 \pm 0,2$ мг/мл (4% ПОГ) в сыворотке крови обнаружены признаки нарушения реологических свойств крови с активацией фибринолиза и явлением гиперкоагуляции. Результаты этих исследований подтверждают тот факт, что под воздействием ЦК происходит активация плазмидной 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 С1, С2, С3, С4, С5.

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

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, клетками, 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	Сообщ.
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 $M \pm m$	28 $50,4 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	28 $49,6 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$	28 $51,0 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	28 $52,4 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$	28 $50,2 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$	28 $38,6 \pm 2,0$ $P_1 > 0,05$
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.

ности 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) - С1 - $50,4 \pm 3,6$; С2 - $48,3 \pm 2,8$; С3 - $51,2 \pm 4,7$; С4 - $52,3 \pm 5,1$; С5 - $49,6 \pm 3,8$; общая комплементарная активность - С' - $37,4 \pm 2,6$ (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 (С') был снижен незначительно по сравнению с нормативами показателями ($p > 0,05$), функциональная активность С1, С2, С3, С5 достовер-

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

Клиническая форма	Стат. показ.	С общ.	С1	С2	С3	С4	С5
			1	2	3	4	5
Аллергический конституциональный дерматит	$M \pm m$	21	21	21	21	21	21
		$34,3 \pm 1,8$	$45,3 \pm 1,2$	$42,2 \pm 1,2$	$44,6 \pm 1,2$	$61,0 \pm 2,2$	$45,2 \pm 1,4$
		$p_0 > 0,05$	$p_0 < 0,005$	$p_0 < 0,005$	$p_0 < 0,005$	$p_0 < 0,005$	$p_0 < 0,05$
Истинная детская экзема	$M \pm m$	12	12	12	12	12	12
		$16,1 \pm 1,4$	$21,5 \pm 1,6$	$22,5 \pm 1,7$	$18,8 \pm 1,2$	$21,5 \pm 1,6$	$20,8 \pm 1,5$
		$p_0 < 0,001$					
- ограниченная	$M \pm m$	$p_1 < 0,001$					
		43	43	43	43	43	43
		$9,0 \pm 0,5$	$9,9 \pm 0,8$	$9,06 \pm 0,7$	$7,5 \pm 0,65$	$10,5 \pm 0,9$	$7,3 \pm 0,9$
- диссеминированная	$M \pm m$	$p_0 < 0,001$					
		$p_1 < 0,001$					
		$p_2 < 0,001$					

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

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

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 первых 5 компонентов был достоверно еще более значительно снижен ($p < 0,001$).

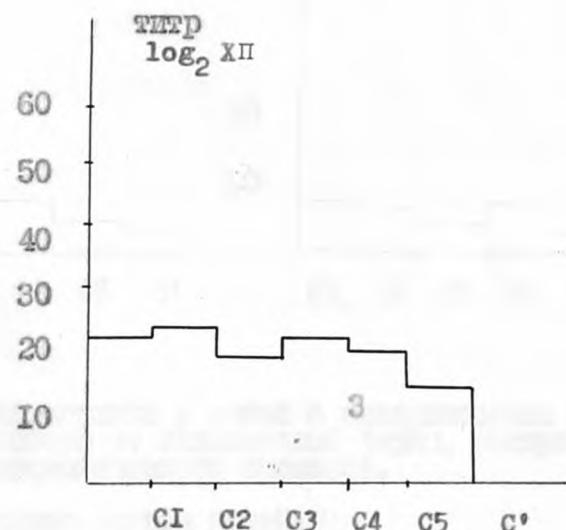
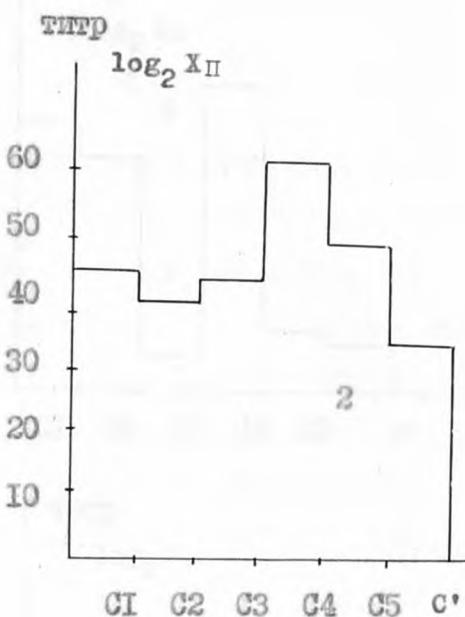
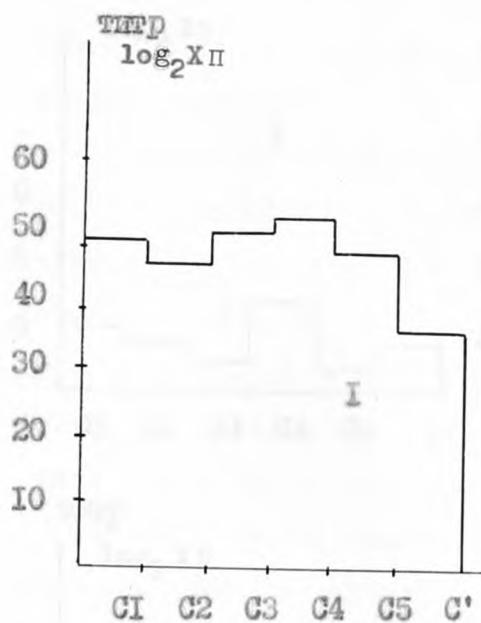
При ограниченной экзeme снижение изучаемых показателей было менее выражено, чем при диссеминированном процессе ($p < 0,001$). Отмечалась достоверность различия показателей по сравнению со здоровой группой детей ($p_0 < 0,001$).

При себорейной экзeme 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 таких при истинной детской экзeme ($p_3 > 0,05$).

Уровень общей функциональной активности системы комплемента C¹ 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 таких при диссеминированной детской экзeme ($p_3 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

Обратила 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-



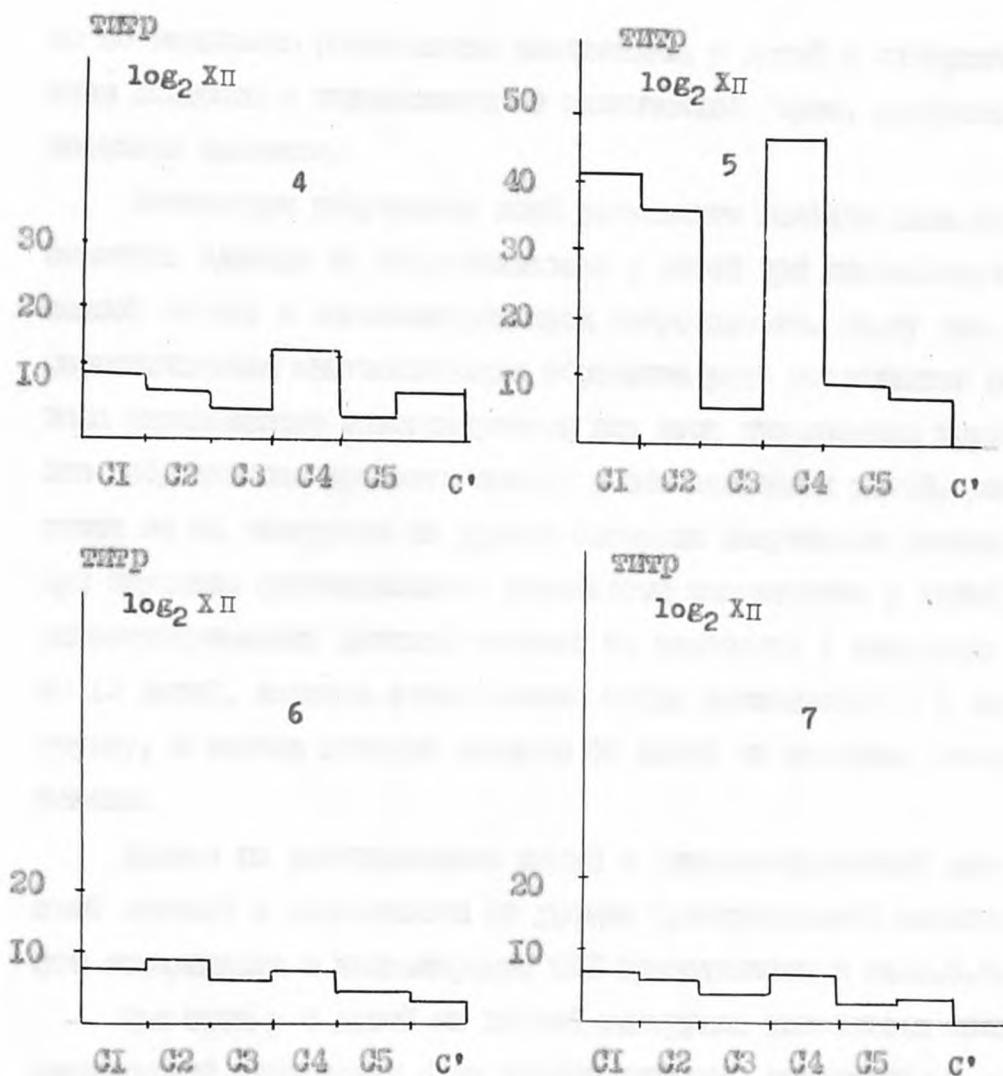


Рис. 5.1. Комплементограммы у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности патологического процесса.

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

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

Анализируя полученные нами результаты исследований, 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 выяснили, 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 ви-

Таблица 5.3

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

ЦИК

Под-группы	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	С общ.	ЦИК 3% мг/мл	ЦИК 4% мг/мл
I под-группа	n $\bar{x} \pm m$	12 $2,7 \pm 0,1$	12 $2,9 \pm 0,1$	12 $4,0 \pm 0,13$	12 $3,1 \pm 0,21$	12 $4,5 \pm 0,2$	12 $2,3 \pm 0,2$	12 $3,54 \pm 0,25$	12 $5,0 \pm 0,18$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
II под-группа	n $\bar{x} \pm m$	36 $11,5 \pm 0,7$	36 $11,0 \pm 0,8$	36 $7,8 \pm 0,7$	36 $11,5 \pm 0,8$	36 $8,1 \pm 0,8$	36 $8,7 \pm 0,4$	36 $3,0 \pm 0,1$	36 $4,15 \pm 0,22$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Вся группа	n $\bar{x} \pm m$	48 $9,9 \pm 0,8$	48 $9,06 \pm 0,7$	48 $7,5 \pm 0,65$	48 $10,5 \pm 0,9$	48 $7,3 \pm 0,9$	48 $9,0 \pm 0,5$	48 $3,03 \pm 0,12$	48 $4,6 \pm 0,17$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

211

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, I год (история болезни № 5888), 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, срочных родов. У матери лекарственная аллергия на антибиотики. У бабушки - крализница на бытовые аллергены. Масса ребенка при рождении - 4000 г, длина тела - 51 см, находится на грудном вскармливании. В I месяц у ребенка на коже лица, шеи появились участки гиперемии. В последующие месяцы кожный процесс распространялся 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. Беспокойен, выражен кожный зуд. Кожный процесс несет распространенный характер: гиперемия, обилье эрозий и покинуших 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 - I, 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, не перевариваемая клетчатка (++) , нейтральный жир - 1-2 в поле зрения, внутриклеточный крахмал. Посев кала на дисбактериоз: снижено общее количество кишечной палочки - 66 млн./г, повышен количество лактозо-негативных энтеробактерий - 27% и кокковой флоры более 50%, снижено содержание бифидумбактерии 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 комплемента C' - I, СI - I, С2 - I, С3 - 2, С4 - I, С5 - I.

Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия к амидопирину, аминпирилину, линкомицину (тест Шелли, ГТМ).

Из приведенного примера следует, что у данного ребенка отмечались глубокие изменения в иммунологическом статусе. Гипокомплементемия объясняется отсутствием динамического равновесия в синтезе и потреблении комплемента. Высокая концентрация ЦИК в сыворотке крови способствовала активации комплемента по классическому и альтернативному пути с нарушением адекватности условий в потреблении комплемента в процессе элиминации ЦИК. Каскадный процесс активации комплемента приобретает в данных условиях неконтролируемый характер. Вероятно, низкий уровень основных компонентов комплемента СI-С5 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 блокадах Fc -, $C3v$ -, $C4v$ -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 действии в сыворотке крови, можно объяснить функциональными расстройствами в системе комплемента. Можно предполагать, что

Распределение детей с диссеминированным пейродержитом в зависимости от уровня функциональной активности системы комплемента и концентрации ЦИК

Под-группы	Стат. показ.	C1	C2	C3	C4	C5	С общ.	ЦИК 3% мк/мл	ЦИК 4% мк/мл
I под-группа	<i>n</i>	10	10	10	10	10	10	10	10
	$M \pm m$	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,12$	$2,84 \pm 0,12$	$3,73 \pm 0,2$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
II под-группа	<i>n</i>	17	17	17	17	17	17	17	17
	$M \pm m$	$10,2 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,61$	$8,2 \pm 0,72$	$10,2 \pm 0,52$	$8,0 \pm 0,56$	$7,4 \pm 0,54$	$2,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,12$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Вся группа	<i>n</i>	27	27	27	27	27	27	27	27
	$M \pm m$	$7,2 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,52$	$7,2 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,4$	$2,65 \pm 0,15$	$3,64 \pm 0,16$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: p - достоверность различия показателей с контрольной группой.

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

При выраженному кожном процессе и массивной плодермии у 18 детей достоверно установлено ($p < 0,005$) повышение 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 С1-С5.

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 преципитацию тромбоплазтов, что способствует исключению из кровообращения места воздействия антигена (Osvath, 1983).

С вышеизложенными фактами согласуются выявленные нами у 22 обследованных детей с диссеминированными формами энзели и нейродермита признаки гиперкоагуляции, нарушения фибринолиза параллельно со снижением функциональной активности С3 компонента комплемента, вследствие его потребления.

Антитела классов II, C_1 , C_3 обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать активацию классического пути комплемента. Это способствует созданию условий для деградации и солубилизации ИК. McPhaden e.a. (1982) указывает на возможность повышенного синтеза компонентов С2, С3, С4, С5, фактора B, проперцина, С3-инактиватора, ВИИ макрофагами че-

лоловка в присутствии комплексов АГ-АГ. 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 инициирующего 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 Н.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 период манифестирующих проказений

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 истицная экзема	n	43	43	43	43
	r	-0,32	-0,28	-0,36	-0,48
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Диссеминированный пейродаермит	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 детской экземе отмечается средней силы обратная корреляционная зависимость между ЦИК-С' ($r=-0,32$; $r=-0,28$) и ЦИК-С3 ($r=-0,36$; $r=-0,48$). При диссеминированном нейродермите связь ЦИК и С' соответственно — $r=-0,56$; $r=-0,47$ и на приемлемом уровне сохраняется связь ЦИК-С3 ($r=-0,39$; $r=-0,42$).

При аллергическом конституциональном дерматите мы обнаружили значительное ослабление связей ЦИК-С' ($r=-0,14$; $r=-0,1$) и отсутствие связей ЦИК и С3.

Таким образом, между ЦИК и С' и С3 существует динамическая корреляционная связь, сила которой изменяется по мере перехода процесса из одной стадии в другую. Указанные данные свидетельствуют о потреблении комплемента при аллергическом диатезе и участии иммунокомплексных механизмов в развитии аллергического воспаления.

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

Мы провели би-серийную корреляцию по пунктам (Бернштейн А., 1968), сопоставили числовое значение количественного содержания ЦИК, функциональной активности комплемента с наличием или отсутствием интересующего нас признака, вычислили критерий вероятности, который находили по таблице Стьцента. 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

комплекса: наследственная склонность, состояние здоровья родителей, факторы "риска" анто-, интра- и постнатального периодов развития плода и ребенка, ранее возникновение почных проявлений, число причино-зачастных факторов (один или несколько), ранее проводимая терапия (в частности, использование гормональных препаратов), наличие лекарственной аллергии, очагов хронической инфекции, тяжесть состояния.

Результаты факториального анализа представлены в табл. 5, 6.

Таблица 5,6

Корреляционная таблица факториального анализа при различных клинических формах аллергического диатеза у детей

I	2	3	4	5	6	7	8	9
Количество при- чинно-значимых факторов в раз- витии аллерги- ческого диа- гноза	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 горю- чесильными 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: А - аллергический конституциональный дерматит;
 В - диссеминированная истинная экзема;
 С - 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 подтверждил влияние ряда факторов на уровни изучаемых показателей.

На сегодняшний день вопрос причинно-следственных отношений активности системы комплемента и этиологии заболеваний изучен явно недостаточно, неясно, что является первичным, дефект в комплементарной системе, который ведет к развитию заболевания, или изучаемая патология сама приводит к потенциированию активности отдельных компонентов комплемента. Чтобы ответить на этот вопрос, с целью выявления возможных генетических 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, пейродержит, 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 С1-С5 у 11 родителей с аллергическими заболеваниями отмечалась тенденция к повышению активности С4 компонента комплемента. Корреляционный анализ основных показателей у родителей показал прямую связь между уровнем активности С4 и частотой аллергических заболеваний у родителей, дети которых страдают аллергическим дишатозом ($r = 0,64$, $p < 0,01$). Отмечалась средняя положительная связь ($r = 0,22$, $p < 0,01$) между показателями С4 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			С общ.		
	N	↑	↓	N	↑	↓	N	↑	↓	N	↑	↓	N	↑	↓	N	↑	↓
М а т е р и																		
- 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	-
О т ц и																		
- аллергический конституциональный дерматит	I	-	-	I	-	-	I	-	-	-	-	-	I	I	-	I	-	
- истинная детская экзема	4	-	-	4	-	-	2	2	-	I	-	-	3	2	2	3	1	-
- себорейная экзема	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
- нейродермит	3	-	-	3	-	-	2	1	-	3	-	-	3	-	-	2	1	-
Итого	63	+	+	63	+	+	49	14	+	52	+	II	54	9	+	55	8	+

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

онная связь между снижением С3, частотой респираторных заболеваний у детей и их родителей. Данные положения иллюстрирует табл. 5.7.

Полученные результаты подтверждают возможность наследования детьми с аллергическим диатезом дефицита в системе комплемента (дефицит С3 и тенденцию к повышенному 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 препарината и уровень функциональной активности комплемента у наблюдавшихся 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 также было установлено 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.Л.Сильвская) и сотрудниками Свердловского научно-исследовательского конно-венерологического института под руководством д.м.н. Н.Н.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, холесекретики, табак по Лемльнову, вита-

мини, миотропные 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, нейролептики. При нарушении агрегатного состояния крови, ее свертывания, назначались реополиглобин, контрикал, трентал, курантил, гепарин (в соответствии с результатами гемостазиограмм).

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

В периоде клинического улучшения кожного процесса определялась концентрация ЦИК у 80 больных, качественный анализ пречирилата 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 С1-С5.

В табл.6.1 представлены показатели концентрации ЦИК при аллергическом диагнозе 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 здо-

Таблица 6.1

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

Клинические формы	Стат. показатели	ЦИК (3% пЭГ)	
		МР/мл	ЦИК (4% пЭГ)
I	2	3	4
Аллергический конституциональный дерматит	n M ± m σ	10 1,04 ± 0,044 0,14 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,05$	10 2,08 ± 0,045 0,14 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,05$
Истинная детская экзема - диссеминированная	n M ± m σ	34 1,62 ± 0,08 0,48 $p_0 < 0,001$ $p_I < 0,001$	34 2,61 ± 0,08 0,45 $p_0 < 0,05$ $p_I < 0,001$
Истинная детская экзема - ограниченная	n M ± m σ	7 1,15 ± 0,05 0,14 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	7 2,19 ± 0,04 0,11 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$
Себорейная экзема	n M ± m σ	8 1,22 ± 0,33 0,94 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$	8 2,24 ± 0,32 0,92 $p_0 > 0,05$ $p_I < 0,001$

I	2	3	4
Нейродермит ограниченный	n $M \pm m$ σ	6 1,40,24 0,58 $P_0 > 0,05$ $P_1 < 0,05$	6 2,40,13 0,33 $P_0 > 0,05$ $P_1 < 0,002$
Нейродермит дис- семинизированный	n $M \pm m$ σ	15 2,31,21 0,81 $P_0 < 0,001$ $P_1 > 0,05$	15 3,21,27 0,96 $P_0 < 0,002$ $P_1 > 0,05$

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

P_1 - достоверность различий показателей с группой детей в периоде обострения.

ных детей. При общей тенденции к снижению большинства показателей концентрация 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 концентрация ЦИК оставалась практически высокой на уровне показателей в периоде обострения процесса ($P_1 > 0,05$).

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 сыворотки крови у детей с аллергическим диатезом в периоде клинического улучшения. Как видно из табл.6.2, у всех обследованных детей отмечалась достовер-

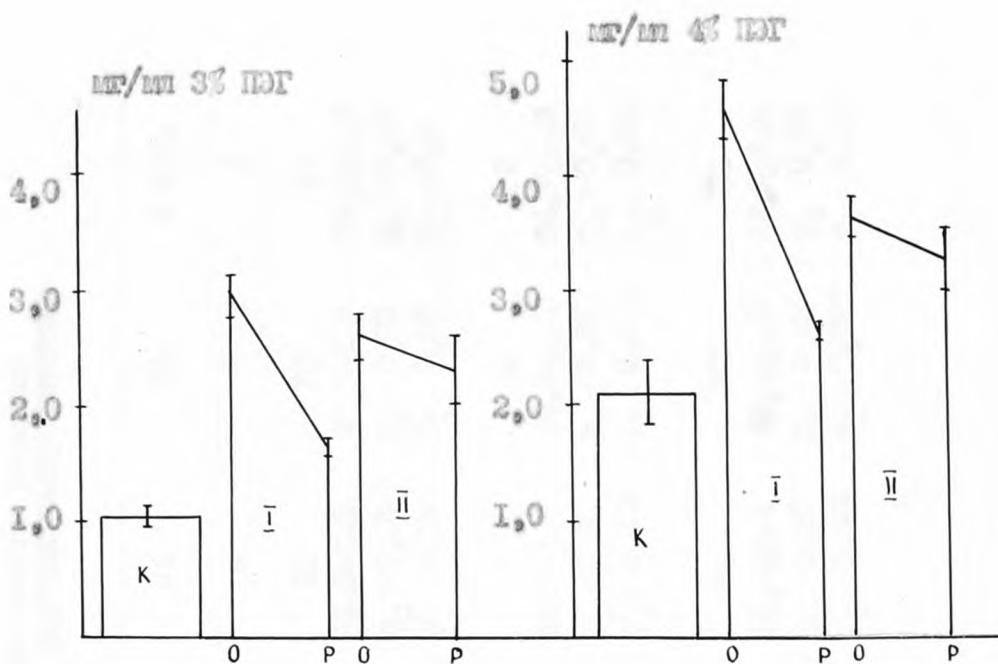


Рис.6.1. Динамика концентрации ЦК при диссеминированной форме экземы - I; при диссеминированном нейродермите - II; 0 - обострение, Р - ремиссия, К - контрольная группа.

но положительная динамика общей функциональной активности комплемента и его компонентов С1-С5. При аллергическом конституциональном дерматите и ограниченной экземе показатели общей активности комплемента и С1, С2, С3, С5 не отличались от показателей у здоровых детей. У детей с аллергическим конституциональным дерматитом мы обнаружили достоверное снижение уровня С4 в периоде клинического улучшения, но уровень С4 не достигал нормативных значений. При диссеминированной детской экземе, себорейной экземе и ограниченном нейродермите уровень функциональной активности С1, С4 не отличался от показателей у здоровых детей ($P_0 > 0,05$), при общей тенденции к повышению показатели С2, С3, С5 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 дерматоза (период ремиссии)

Клинические формы	Стат. показ.	С1	С2	С3	С4	С5	С общ.
		1	2	3	4	5	6
Аллергический конституцио- нальный дерматоз	n $M \pm m$	10	10	10	10	10	10
		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 1,8
		$P_0 > 0,05$					
Ограниченная экзема	n $M \pm m$	6	6	6	6	6	6
		49,2 \pm 1,6	48,2 \pm 1,2	48,8 \pm 1,3	50,2 \pm 1,4	48,8 \pm 1,3	36,7 \pm 1,0
		$P_0 > 0,05$					
Диссеминиро- ванный экзема	n $M \pm m$	30	30	30	30	30	30
		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
		$P_0 > 0,05$	$P_0 < 0,05$	$P_0 < 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 > 0,05$	$P_0 < 0,05$

I	2	3	4	5	6	7	8
Себорейная экзема	<i>n</i>	7	7	7	7	7	7
	$M \pm m$	51,3 \pm 1,2	37,0 \pm 1,0	18,4 \pm 1,5	50,2 \pm 2,0	41,1 \pm 1,2	31,1 \pm 1,4
	P_0	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,002$	$< 0,005$
	P_I	$< 0,001$	$> 0,1$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
Нейродермит ограниченный	<i>n</i>	6	6	6	6	6	6
	$M \pm m$	43,3 \pm 1,2	42,2 \pm 1,4	42,2 \pm 1,2	43,5 \pm 1,9	47,3 \pm 1,3	31,1 \pm 2,0
	P_0	$> 0,05$	$< 0,005$	$< 0,005$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$
	P_I	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Нейродермит диссеминиро- ванный	<i>n</i>	15	15	15	15	15	15
	$M \pm m$	47,8 \pm 1,3	42,8 \pm 1,2	29,8 \pm 1,3	45,3 \pm 1,2	32,0 \pm 1,1	27,8 \pm 1,9
	P_0	$> 0,05$	$< 0,005$	$< 0,001$	$< 0,005$	$< 0,001$	$< 0,001$
	P_I	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

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 С1.

Характерным для распространенных форм экземы оказалось достоверное снижение показателей С3 ($p < 0,05$), для нейродермита и себорейной экземы С3 и С5 ($p < 0,001$), а также стабильный низкий уровень общей функциональной активности комплемента ($p < 0,001$).

На рис. 6.2, 6.3, 6.4 представлена динамика уровня функциональной активности системы комплемента 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 ЦМК и уровня общих 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 ЦМК 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 комплемента — $4 \pm 0,1$ (в титрах), С1 — $0,20 \pm 0,1$; С2 — $0,20 \pm 0,15$; С3 — $0,5 \pm 0,2$; С4 — $0,20$; С5 — $0,20$. При этом у детей с крайне низкими показателями активности комплемента — 0 — I не выявлено тенденции к их повышению в период ремиссии.

Данные свидетельствуют о длительной перистенции ЦМК в кровотоке и бесконтрольном потреблении комплемента. Эти явления, вероятно, связаны с нарушением механизмов, участвующих в элиминации ЦМК и функциональными нарушениями в системе

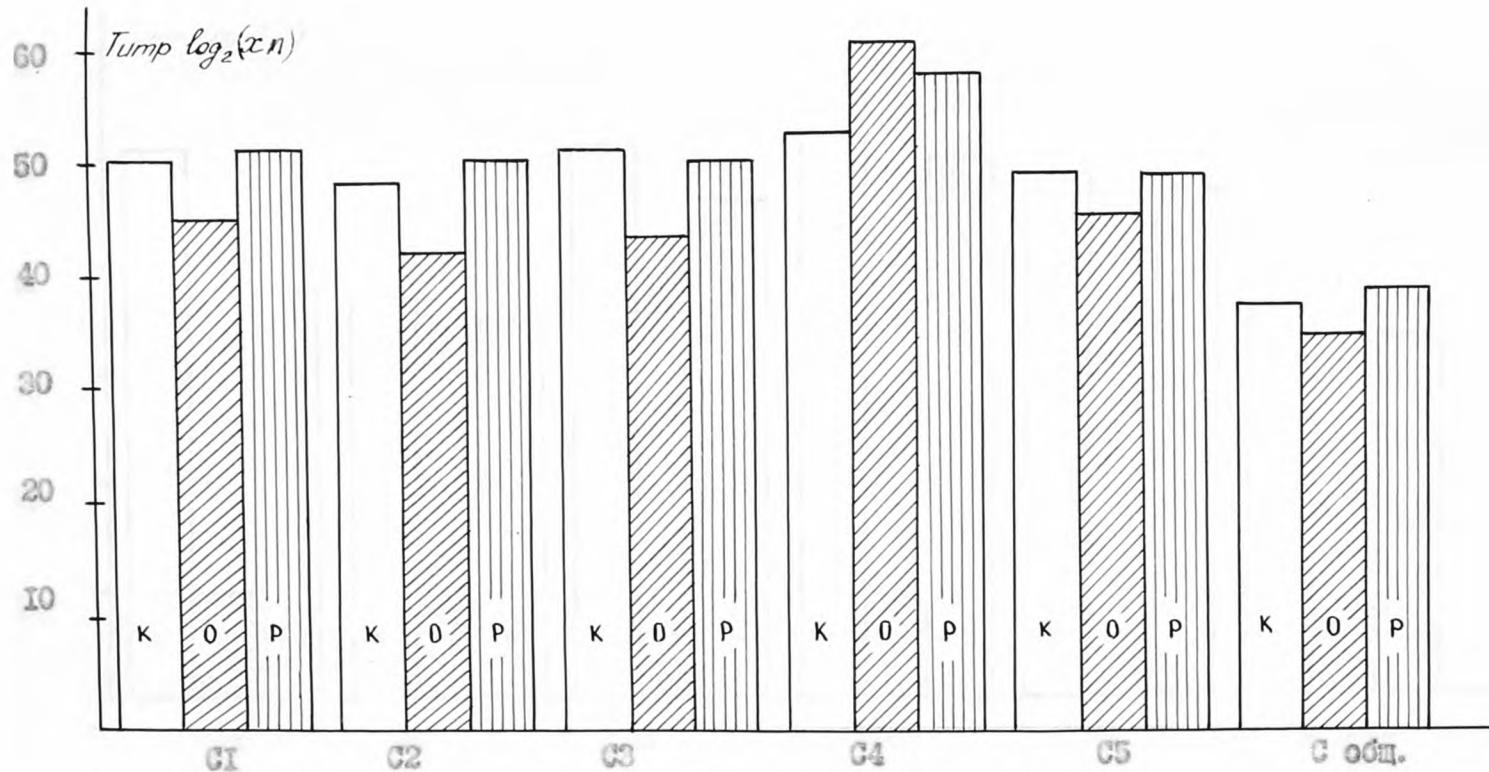


Рис.6.2. Динамика функциональной активности системы комплемента у детей с аллергическим конституциональным дерматитом

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

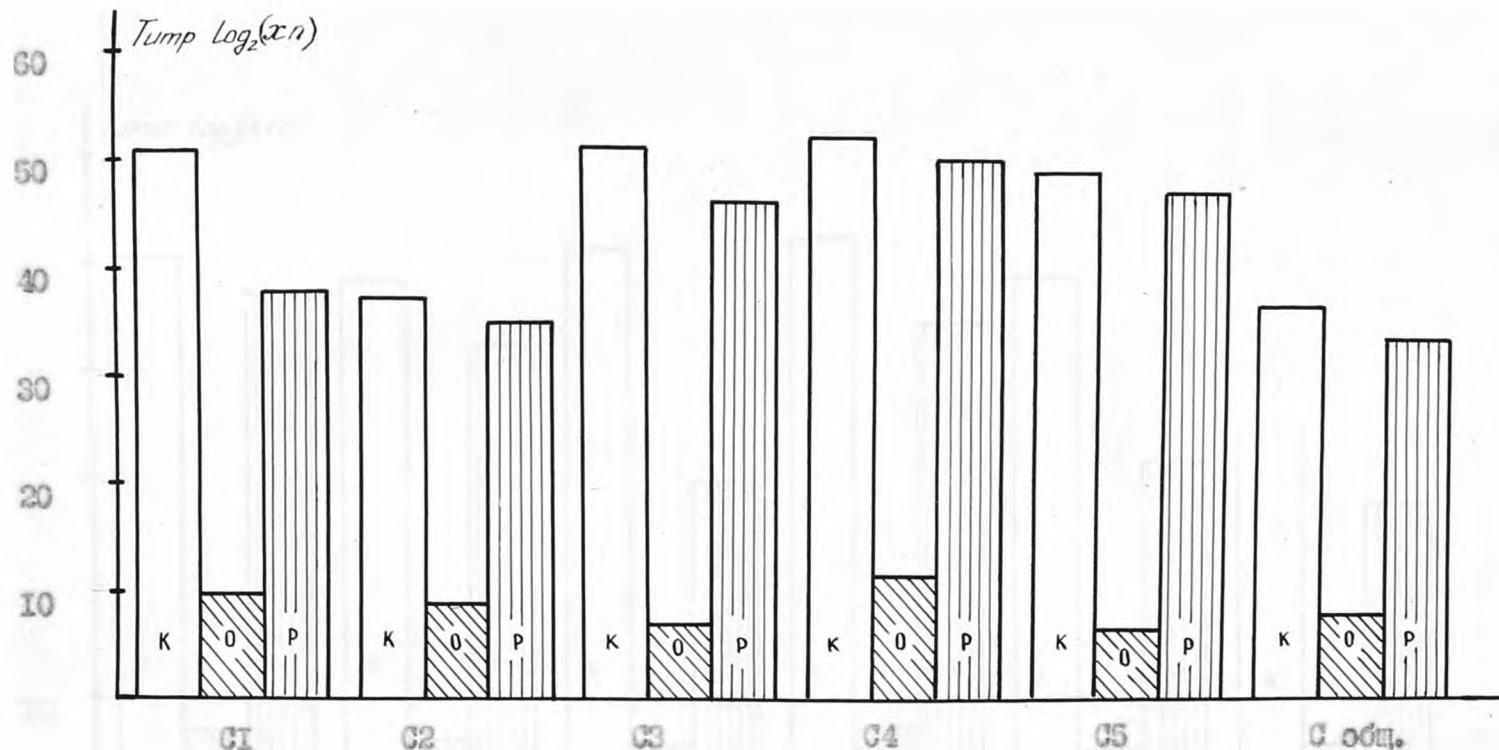


Рис.6.3. Динамика функциональной активности системы комплемента при диссеминированной детской экземе

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

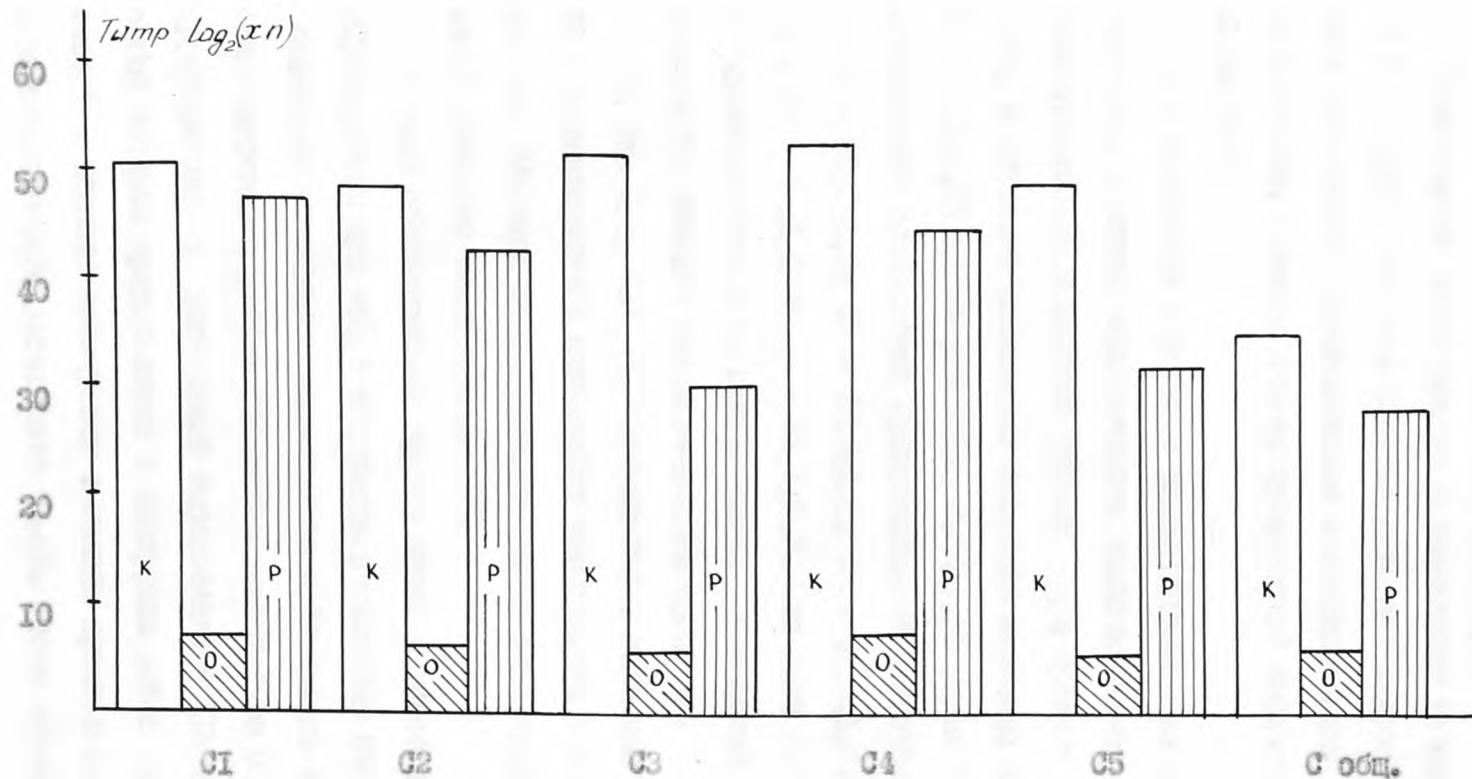


Рис.6.4. Динамика функциональной активности системы комплемента при диссеминированном нейроремиссии

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

комплемента. У этих детей в динамике оставался прежним качественный состав ЦК - IgA, IgM, IgG, IgE.

Характерной особенностью клинического течения у детей II и III подгрупп явилась 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, имелось первоначально незначительное повышенные концентрации ЦК и высокие уровни IgE и средние титры комплемента, в динамике наблюдения отмечено снижение концентрации ЦК - $1,1 \pm 0,02$ мг/мл (3% ПЭГ), $2,32 \pm 0,02$ мг/мл (4% ПЭГ) и нормализация показателей функциональной активности комплемента: С1 - $50,2 \pm 1,0$; С2 - $47,4 \pm 1,1$; С3 - $47,8 \pm 1,2$; С4 - $51,1 \pm 1,2$; С5 - $49,6 \pm 1,4$; С' - $36,8 \pm 1,2$. 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 ЦК и функциональной активности комплемента в описанных подгруппах. Динамика титра комплемента во всех группах была обратной динамике концентрации ЦК.

У всей обследованной группы детей с диссеминированным нейродермитом при общей тенденции к снижению концентрации ЦК и повышению активности комплемента наблюдалась стойкая гипокомплементемия с резким снижением компонентов С3 и С5, что коррелировало с длительной перистенцией ЦК в кровотоке. Особый интерес представляет I подгруппа детей (табл.5.4), у которых в периоде обострения выявлены крайне низкие показатели комплементарной активности С1-С5. После лечения у этих де-

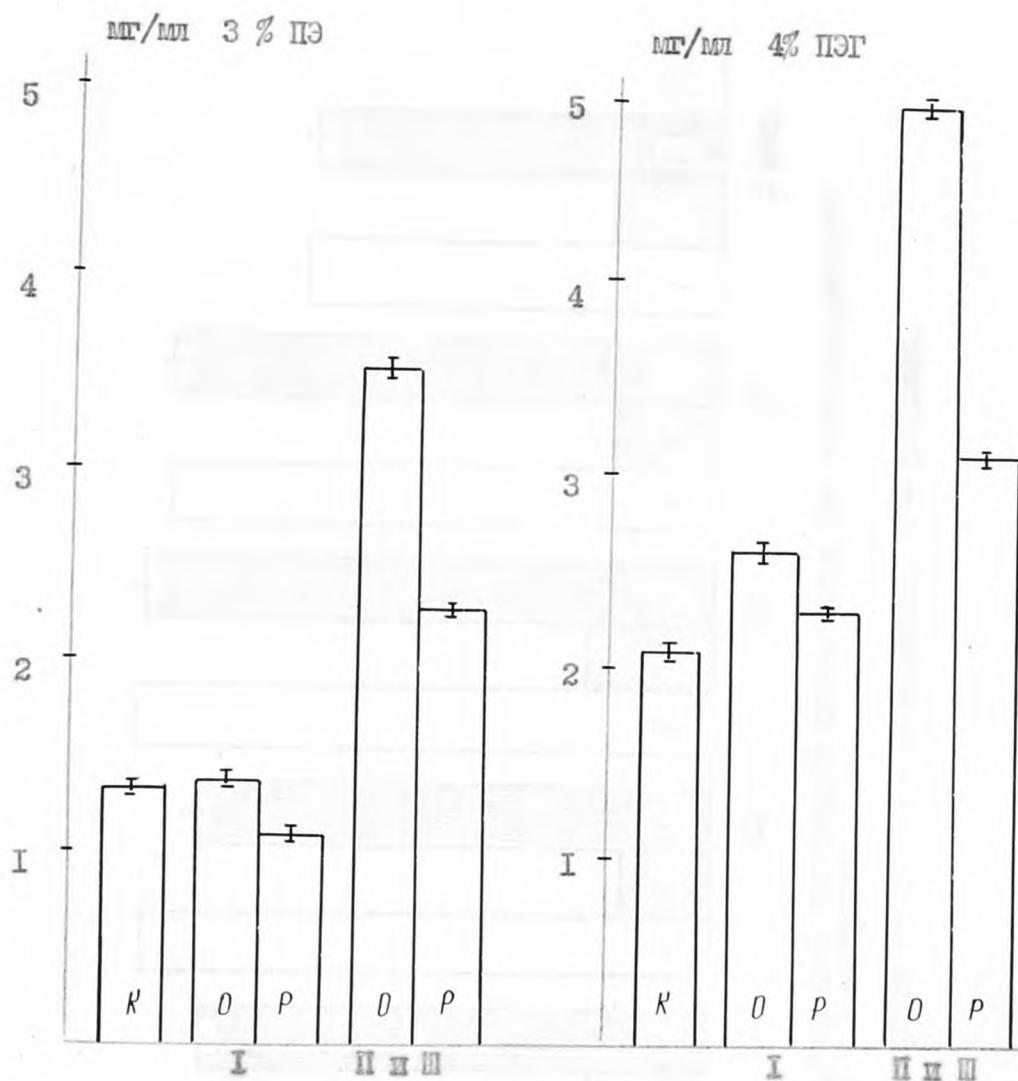


Рис.6.5 Динамика концентрации ЦИК при диссеминированной экземе в I, II, III подгруппах

К – показатель здоровой группы детей.

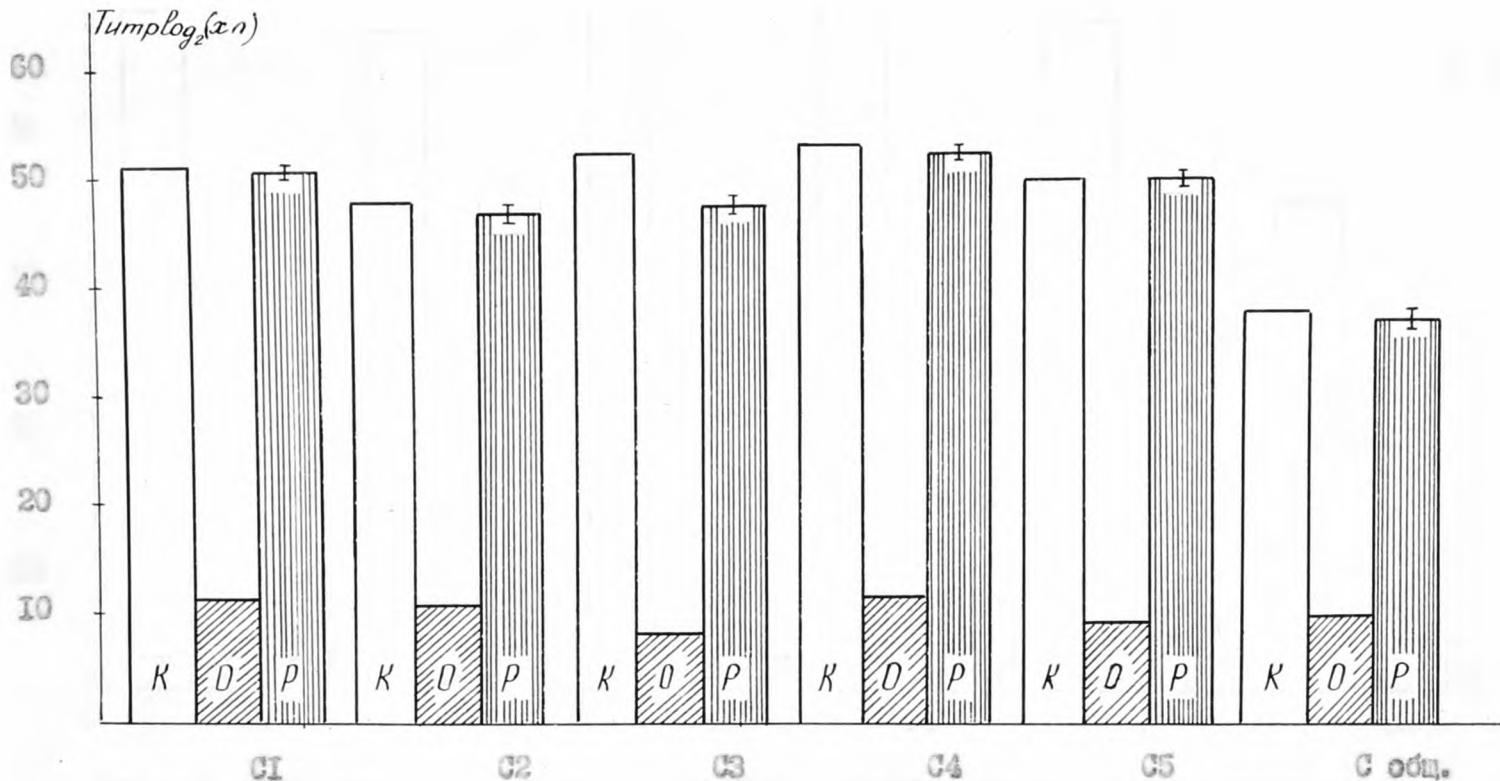


Рис.6.6 Динамика функциональной активности комплемента при диссеминированной детской экземе в I подгруппе

К - показатель группы здоровых детей; 0 - обострение; Р - ремиссия.

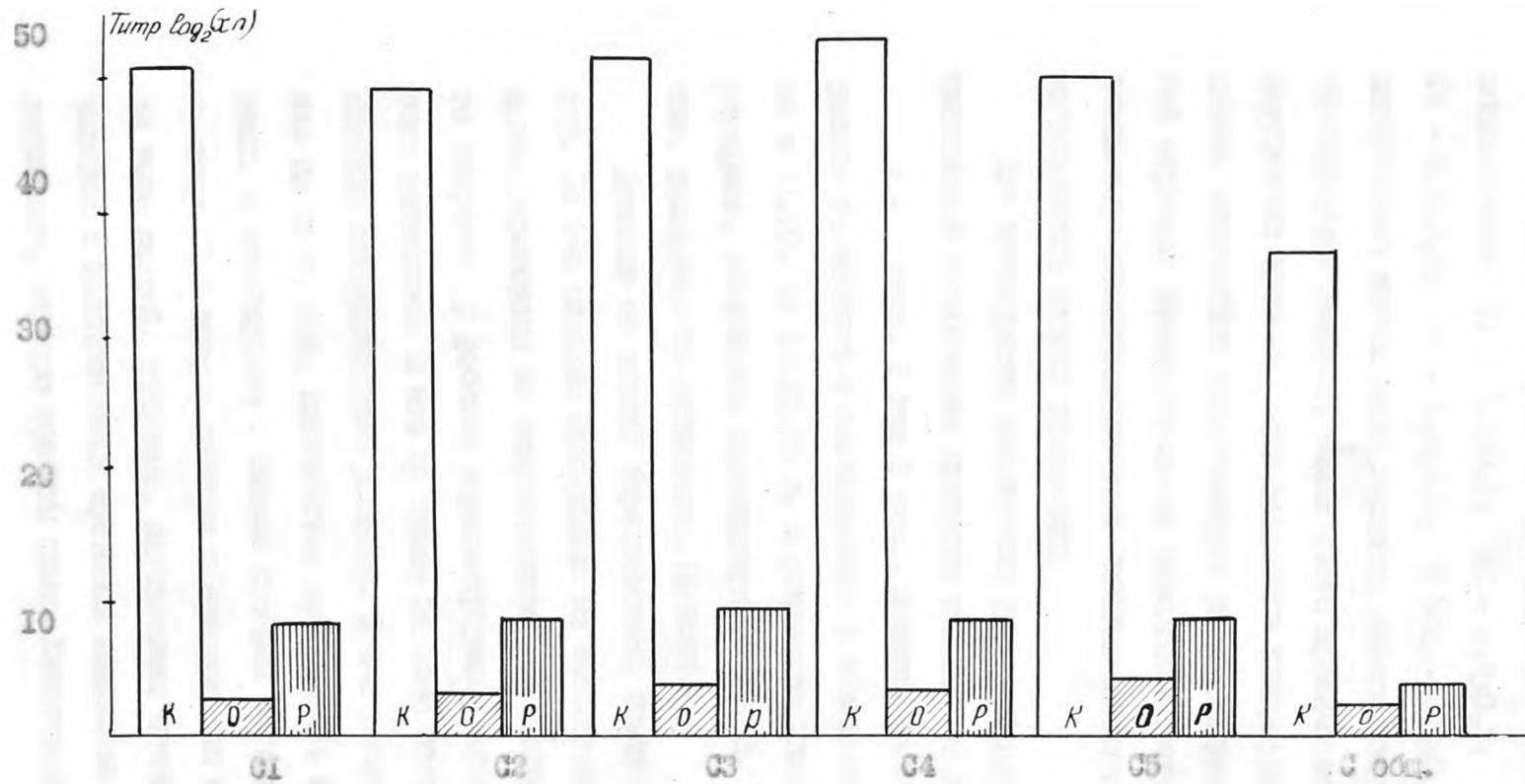


Рис.6.7 Динамика функциональной активности комплемента при диссеминированной экземе во II и III подгруппах

К - измеритель здоровых детей; О - обострение; Р - ремиссия.

тей наблюдалось отсутствие положительной динамики в системе комплемента: С1 - 2,9_{10,2}; С2 - 2,9_{10,2}; С3 - 2,2_{10,1}; С4 - 2,9_{10,2}; С5 - 3,2_{10,3}; С общ. - 2,9_{10,2}. 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 нестабильность системы комплемента к моменту исчезновения юных проявлений.

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

Р-к Лена, I год I мес., история болезни № 4278, находилась на лечении и обследовании в областной детской больнице с 11.09. по 12.10.82 г. с диагнозом диссеминированный нейродермит, дискинезия кальциеводных путей. Реактивный гепатит, дисбактериоз кишечника, вульвит.

Девочка от первой беременности, протекшей 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 покраснение кожи. В последующие 3 месяца процесс распространился по всему телу. К I году у ребенка сформировался нейродермит: на коже тыла кистей, локтевых, подколенных сгибах, вокруг лучезапястных и голеностопных суставов появилась инфильтрация, лихенизация, передко трещины кожи. Клинического улучшения не наблюдалось. Выявлена пищевая аллергия на рыбу, яйца,

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

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологических отклонений не выявлено. Имеется вагото-сосудистая дистония. Дышит вздут. 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, цветовой показатель 0,93, лейкоциты — $9 \cdot 10^9$, эозинофилы — 6%, полихроматические нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 18%, лимфоциты — 70%, моноциты — 5%, СОЭ — 4 мм/час. В анализе мочи: лейкоциты I-II в поле зрения, эритроциты 0-I, эпителий 0-I в поле зрения.

Протеинограмма: общий белок 69 г/л, альбумин — 57,3; глобулины — 42,7; альфа₁-глобул. — 7,3; альфа₂-глобул. — 8,6; — 11,3; β — 21,9. Уровень липопротеинов, 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 налинейных проявлений уровень ЦК 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; СI — 2; С3 — 1; С4 — 2; С5 — 2. Качественный анализ проциклината определил наличие иммуноглобулинов Ig M, A, G, E в составе ЦК. Лабораторно подтверждена лекарственная аллергия к кан-

мидину и карбенипидину. 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 мк/мл (3% НОР), 3,0 мк/мл (4% НОР), 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 и гемостатических 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 иммуноглобулины 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

действия и опыте клинического применения продигиозана. Учитывая способность препарата-продигиозан оказывать влияние на иммунологическую реактивность организма, модулировать иммунный ответ, стимулировать РСС, активизировать функцию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, систему комплемента, путем активации альтернативного пути при связывании фрагмента С3в, 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 учили сведения, имеющиеся в литературе о побочных эффектах препарата и противопоказаниях к применению. Продигиозан (0,005% раствор) вводился внутримышечно детям в возрасте от 1 года до 3-х лет по схеме: 0,1 (5 ♂), 0,2 (10 ♂), 0,3 (15 ♂), 0,4 (20 ♂) 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, биопрепараторов, ферментов. Все дети находились на индивидуальной аллиментационной диете и получали наружное лечение (исключались кортикоステроидные мази).

Оценку содержания ЦК, функциональной активности комплемента, фагоцитоза, активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов Λ , M , G в сыворотке крови проводили до начала

лечении продигиозаном и после, через 3-4 недели.

В табл. 6.3 представлена динамика функциональной активности комплемента в группах детей, получивших продигиозан и комплексную терапию без него. Как видно из таблицы, дети обеих групп имели примерно одинаковые уровни активности комплемента. К концу лечения продигиозаном 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 продигиозаном. Применение продигиозана 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.

Тенденции 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 переносимость ЦИК в кровотоке, что коррелиро-

Таблица 6.3

Сравнительная динамика уровня общей функциональной активности компонента и компонентов C3 и C5 в группах детей, получавших продигиозан и комплексную терапию без продигиозана

Группы детей	Стат. показ.	Период обострения			Период ремиссии		
		С общ.	C3	C5	С общ.	C3	C5
Получавшие продигиозан	<i>n</i>	23	23	23	23	23	23
	$M \pm m$	$6,0 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$	$36,5 \pm 1,8$	$49,4 \pm 2,0$	$45,9 \pm 1,8$
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p_0 > 0,05$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
Не получавшие продигиозан	<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 продигиозан;

p_1 - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения, получавших продигиозан;

p_2 - достоверность различия показателей с группой детей в периоде ремиссии, не получавших продигиозан;

p_3 - достоверность различия показателей с группой детей в периоде обострения, не получавших продигиозан.

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 РЭС.

Парентеральное назначение детям с диссеминированной энзимой и нейродермитом препарата - продигиозан показало его способность корректировать нарушения в системе комплемента параллельно 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 дигатезу (Студеникин М.Я., 1971; Синявская О.А., 1978).

Аллергический дигатез - широкое понятие о конституциональной аллергической измененной реактивности, явившейся основой для развития ряда патологических, в том числе кожных форм (конституциональный дерматит, истинная и себорейная экземы, 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 манифестирующих проявлений аллергического дигатеза.

Большинство опубликованных в литературе работ, касающихся иммунологической реактивности детей с аллергическими поражениями кожи, посвящено IgE-обусловленным аллергическим реакциям (Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Kajossaari 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-

просы 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 (Севашевич А.В. и со-авт., 1980; Танакко 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 первых основных его 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, параллельно 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 кафед-

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 близких родственников обследованных детей обнаружил наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями у 67,7%. Родители 39,2% детей страдали хроническими заболеваниями к моменту зачатия. У 53,2% детей отмечена высокая частота воздействия отрицательных факторов в антенатальном периоде развития (патологическое течение беременности, погрешности в питании, перенесенные заболевания, медикаментозное лечение в период беременности). Отягоченный факторами "риска" диатез в интранатальном периоде прослеживался у 36,1% детей. У 12,3% родителей установлен факт профессиональных предрасполагающих факторов. 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%) составили дети, находившиеся на искусственном вскармливании в первые 3 месяца жизни или очень рано получившие лекарства.

С возрастом ребенка спектр воздействия на его организм антигенных стимулов расширялся: отмечено введение лекарственных препаратов, что вызывало обострение носовых 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 манифестирующих проявлений были острые бактериальные и респираторно-вирусные инфекции. Сочетанное влияние нескольких причинно-значимых 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 послугодие 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 случаев хронической инфекции с их локализацией в органах желудочно-кишечного тракта у 104 детей (90%) 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.

Некоторыми клиническими наблюдениями установлена связь обострений кишечного 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 кишечных проявлений была от 1-2-х месяцев до 1 года, а у 54% детей – больше года.

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

та и его компонентов С1-С5 проводилось в период обострения кожного процесса у 130 детей и у 80 детей - в период клинического улучшения. У 55 детей в период обострения параллельно с определением концентрации ЦИК, уровня функциональной активности комплемента и его компонентов проводилось исследование концентрации общих 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 манифестирующих проявлений, тяжести поражения кожи.

Анализируя данные, полученные у детей с аллергическим конституциональным дерматитом в период обострения, без очагов хронической инфекции, мы отметили неспецифическое снижение общего комплементарного профиля и титров компонентов комплемента С1, С2, С3, С5 при тенденции к достоверному повышению функциональной активности компонента С4. Высокие показатели титра компонента С4 коррелировали с высокими концентрациями IgE в сыворотке крови, что согласуется с мнением Л.И.Литовченко и соавт. (1982) о диагностическом значении уровня общего IgE и С4 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 исследо-

дователей (Левиша С.Г., 1983; Häfner 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, анафилактоцинов С3а, С5а компонентов комплемента (Малаховский Д.Е. и соавт., 1979; Берензай Н.М., 1981; Терлеская Р.Н., 1983; Shakin 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 С2, С3, С4 фактора В у больных атопическим дерматитом. Однако следует отметить, что данные разных авторов имеют противоречивый характер.

Выявленное нами повышение уровня С4 и незначительное снижение общей функциональной активности С1, С2, С3, С5 свидетельствует о напряженности процессов активации системы комплемента у детей с конституциональным дерматитом.

Новиская концентрация ЦИК 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 элиминируются из кровотока в состоянии сбалансированных фагоцитарных функций РСС. Качественный анализ преципитата у них показал незначительное содержание в основном IgG крупных размеров, которые эффективнее элиминируются из кровотока, чем мелкие и средние.

Повышение концентрации ЦИК при всех клинических формах

аллергического диатеза в период обострения в наших исследованиях подтверждает точку зрения о возможности формирования ИК с патогенным потенциалом при этой патологии (Севакович А.В. и соавт., 1980; Маталыгина 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 ИК 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; Пилов 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, сенсибилизирующих базофилы и макрофаги. Взаимодействие АГ (или ЦИК в избытке АГ) с IgE-сенсибилизированными 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 макрофагов к IgE отличаются самым высоким аффинитетом среди Fc-рецепторов других клеток. Второй тип Fc-рецепторов связывает IgG, однако их сродство 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 анидилактогенных 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 манифестирующих проявлений и концентрацией ЦИК в сыворотке крови при аллергическом дистезе: 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 РСС 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 РСС. У детей с диссеминированными формами экземы и нейродермита наблюдалась гетерогенность иммуноглобулинового спектра ЦИК (IgA, IgM, IgG, IgE) в основном средних размеров, которые циркули-

рут в крови более длительное время и имеют тенденцию к депозиции в тканях.

Доказанная нами активация системы комплемента под влиянием ЦИК с резким падением общей функциональной активности и С1-С5, особенно С3, 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 (Рудакова О.С. и соавт., 1981; Weemaes e.a., 1977; Ring e.a., 1979).

Как известно, антитела классов M, C₁, C₃ 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 С1, С4, С2, С3 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 С3 и С5. У детей с экземой и нейродермитом с усиленiem тяжести патологического процесса мы отмечали 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 аллергической дигезе. 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 C3в обеспечивается иммунное прилипание комплекса к фагоцитам (нейтрофилам, макрофагам печени и селезенки), что способствует фагоцитозу ЦИК; C3a играет роль анафилоксина, который стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов; C5a и C4a также обладают свойствами анафилоксина; C5a вызывает экзоцитоз лизосомальных энзимов из фагоцитирующих клеток с повреждающим эффектом (Иванов А.А., 1977; Muller-Eberhard, 1978; Nydegger e.a., 1983; Regal e.a., 1983; Madonna e.a., 1985).

Если проанализировать эффекты, возникающие при активации комплемента, то их можно обнаружить в очаге аллергического воспаления. Поэтому правомочно 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.

Лестоверное снижение уровня С3 и С5 наблюдалось при тяжелом течении экземы, нейродермита у детей, особенно часто болеющих острыми респираторно-вирусными инфекциями и имеющих очаги хронической инфекции в различных органах.

Гипокомплементемия, наблюдавшаяся 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 путям с нарушением адекватности условий потребления комплемента в процессе алигатации. Каскадный процесс активации приобретает в данных условиях неконтролируемый характер. Вероятно, низкий уровень основных компонентов С1-С5 также связан с вовлечением в патологический процесс почек и кишечника, где происходит их синтез. Лекарственная аллергия, которую мы зафиксировали у 84 детей (64,4%) при аллергическом дигнозе, парасептическая загруженность реципиентов усугубляет наблюдавшую гипокомплементемию, что согласуется с положениями, представленными в работах Bowers e.a.(1977), Minta 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 РС при блокадах Fc, С3в и С4в-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, связана с функциональными расстройствами в системе комплемента и, по-видимому, небольшого количества комплемента было достаточно 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 M, 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 выраженным кожном процессе и массивной пиодермии на них установлено повышение общей активности комплемента только в начальном периоде обострения, а в дальнейшем отмечалось снижение общей активности комплемента и компонентов С1-С5, что свидетельствует об истощении процессов метаболизма комплемента. Вышеуказанные данные соответствуют результатам исследований В.Г.Корнишевой (1981), полученным при обследовании детей с экземой и нейродермитом, осложнившихся вторичным инфицированием.

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 (1-я подгруппа) имели незначительное повышение концентрации ЦИК по сравнению с нормой и повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. При анализе историй болезни этой подгруппы детей обращало на себя внимание раннее возникновение симптомов поражения кожи, высокая заболеваемость, у всех детей была отягощена наследственность, чаще по линии матери. В период беременности у матерей зафиксирована поливалентная сенсибилизация. 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 повышен. 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 формировалась 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 содержание ЦИК. Циркуляция иммунных комплексов IgG-АТ, содержащих IgG, IgA, IgE может быть причиной низкого содержания иммуноглобулинов этих классов в сыворотке крови, обусловливая ложный иммунодефицит у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза.

Важно отмстить, 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 (Левиша 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, макрофаги, эозинофилы. Рецепторы этих клеток менее аффинны и их физиологические эффекты другие. Так, макрофаги, активированные IgE-содержащими ЦИК, высвобождают лейкотриены и другие медиаторы воспаления.

Brostoff e.a. (1979, 1981) указывает на возможное комбинирование IgE в комплексе с антимакрофагоглобулином и депозицию IgE в носу у больных с нейродоритом.

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, алигатации которых происходит при физиологически сбалансированных условиях (Беклемишев Н.Д., 1983).

Выявленные нами у детей с распространенными формами кожного процесса IgE-содержание ЦИК коррелировали с низкими показателями функциональной активности комплемента, в частности C3 и C5, что свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента ЦИК, содержащих IgE. Эти данные согласуются с мнением Brostoff e.a. (1981), Stevens e.a. (1984), что IgE-комплексы фиксируют комплемент и могут давать поздний ответ в реакции немедленной гиперчувствительности. Механизм этого феномена остается неизученным 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 реагиновых антител у детей с экземой и нейродермитом (Горланов И.А., 1980; Телеутова Г.А., 1983; Вугом е.а., 1979; Silny е.а., 1983). Нарушение супрессорной функции лимфоцитов, наблюдаемое в наших исследованиях у детей с экземой и нейродермитом, обусловлено, по-видимому, блокированием Fc-рецепторов лимфоцитов комплексами АГ-АГ.

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 РОС в результате перегрузки рецепторов на гепатоцитах и секреторному компоненту IgA (Peppard е.а., 1981). Результаты проведенных нами исследований подтверждают факт возможных фармакологических влияний (лекарственная аллергия к

антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, коропонизирующими средствами) на указанный процесс.

У 22 детей с диссеминированным кожным процессом на фоне высокой концентрации ЦК и снижения функциональной активности комплемента в сыворотке крови обнаружены признаки нарушения реологических свойств крови с активацией фибринолиза и явлением гиперкоагуляции. Результаты этих исследований подтверждают тот факт, что под влиянием ЦК происходит активация плазминовой системы с последующим участием кальципрен-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 антигена и C1q (Suba e.a., 1976). Блокируется 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 иммуногенезом 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 антический эффект поздних компонентов комплемента сопровожда-

ется деструкцией клеточных мембран и выбросом фосфолипидов, обладающих тромбоцитальным действием. В результате активации комплемента образуется ряд промежуточных продуктов, влияющих на свертывание крови и фибринолиз (Pepys, 1978; Cooper *et al.*, 1982; Volkin *et al.*, 1982; Sundsmo *et al.*, 1983).

С вышеизложенными фактами согласуется и выявление нами у детей с аллергическим диатезом признаками гиперкоагуляции, нарушения фибринолиза параллельно со снижением функциональной активности C3 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 С1-С5 у детей с аллергическим диатезом, предложена схема механизма развития аллергических реакций при участии системы комплемента ИК во взаимосвязи с IgE-обусловленными 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 С1-С5 - у 74 детей, определение IgE проведено у 35 детей.

Определение концентрации ЦИК и уровня функциональной активности комплемента и его компонентов С1-С5 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, ограниченные экзему, ограниченный пейродержит. Более стойкими оказались нарушения при

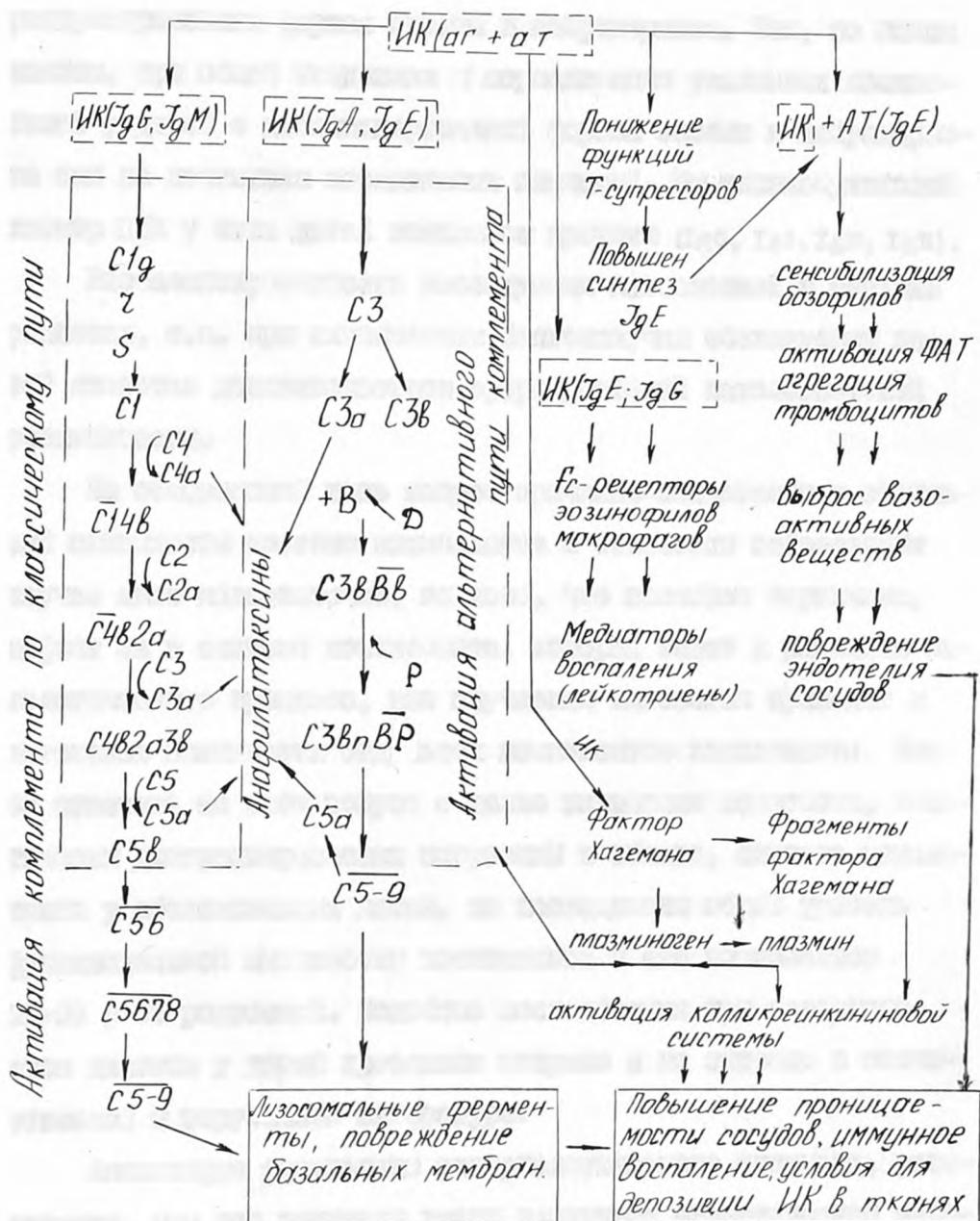


Схема механизма развития аллергических реакций при участии системы комплемента, ИК во взаимосвязи с IgE-обусловленными аллергическими реакциями и системой гемостаза (пунктирной линией выделены фрагменты собственных исследований).

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 С1-С5 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 наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта, 7 из них часто болели ОРВИ, бронхитом.

Корреляционный анализ основных показателей общей функциональной активности комплемента и компонентов С1-С5 у родителей показал прямую связь между высоким уровнем функциональной активности компонента С4 и частотой аллергических заболеваний у родителей, дети которых страдают аллергическим диатезом. Установлена прямая корреляционная связь между низким титром С3, 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 С3 и тенденция к повышенному синтезу С4). 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 С3, мы сочли патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию препарата – продигиозал с целью активации альтернативного пути комплемента, регуляции метаболизма комплемента путем связывания фактора С3 в виде его фрагмента С3в. Учитывалась мно-
гогранность действия препарата: модуляция иммунного ответа, стимуляция РСС, активация функции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.

Клиническими показаниями для перорального назначения продигиозала 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 С3, при низкой фагоцитарной активности нейтрофилов.

Проведенные сопоставления изучаемых показателей у детей, леченных продигиозаном, показали, что, паряду 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" альте-, интра-, 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 реагинового 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 исследование изменений уровня ЦМК, 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 продигиозы в терапии детей с аллергическим диатезом при наиболее неблагоприятном течении процесса, т.е. при распространенных формах экземы и нейродермита.

В И В О Д И

1. Концентрация ЦИК в сыворотке крови при различных эволютивных когнитивных формах аллергического дерматита у детей зависит от клинической стадии манифестирующих 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 манифестирующих проявлений аллергического дерматита в период 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 С3 и повышение уровня С4 - влияют на формирование комплементарной системы их детей и на течение иммунного аллергического воспаления.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные закономерности формирования иммунопатологических механизмов аллергических реакций при участии ЦЛК и системы комплемента, ключевых компонентов С1-С5, позволяют 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 параллельно с изучением особенностей аллергоанамнеза.

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

ференцированного подхода к терапии детей с аллергическим диатезом.

4. При длительно текущем диссеминированном пейродермите и экземе с трансформацией в пейродермит, особенно с сопутствующими очагами хронической инфекции, целесообразно включение в комплексную терапию продигиозана, обладающего положительным эффектом в направлении нормализации регуляции метаболизма комплексного, 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.- Клин.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.1-8.
5. Алексин Е.К., Калимуллина Д.Х. Фармакологический анализ механизма действия продигиозана.- Антибиотики, 1983, т.28, № 6, с.442-446.
6. Антоньев А.А., Суворова К.Н. Атопические поражения кожи.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1973, № 7, с.3-14.
7. Астафьева Н.Г. Особенности формирования лекарственной непереносимости у больных предстацией.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.399.
8. Бабушкин Б.Л., Громада Н.Е. О механизмах развития аллергического диатеза у детей.- Педиатрия, 1985, № 1, с.30-33.
9. Бабушкин Б.Л. Концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови детей с аллергическим диатезом в динамике патологического процесса: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.- Свердловск, 1985.- 16 с.
10. Балаболкин 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. Беклемишев 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. Беклемишев Н.Д. Обратные связи в регуляции интенсивности аллергических реакций немедленного типа.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с. 152-153.

13. Бережная Н.М. Некоторые дискуссионные вопросы аллергологии и перспективы дальнейших исследований.- В кн.: Механизмы формирования аллергических заболеваний и принципы терапии. Киев: Здоров'я, 1981, с. 166-186.

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 В.П., Самсонов В.А., Больцакова Г.М. и др. О бытовой, пыльцевой, бактериальной аллергии у больных экземой и нейродермитом и специфическая иммунотерапия.- 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. Определение

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 нейро-дермитом. - Вестн. дерматологии и венерологии, 1980, № 1, с.35-38.

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

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

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

24. Вельтищев Ю.Е., Капустян А.И. 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 функция 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 гломерулонефrite 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 Н.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., Турпитко О.Ю., Нестеренко В.Н., Стефани Д.В. Сопоставление результатов исследования циркулирующих иммунных комплексов, полученных методом преципитации полистиレンгликолем и латекс-тестом.- Лаб.дело, 1984, № 12, с.734-736.
32. Воронцов И.И. Проблемы пищевой аллергии у детей: (лекция).- Вопр.охраны материнства и детства, 1983, № 12, с.13-17.
33. Воронцов И.И., Зисельсон А.Д., Маталыгина О.А., Соколова И.Б. Этапы формирования сенсибилизации 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, № II, с.14-18.

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

36. Гервазиева В.Б., Сальникова С.И., Овсянникова И.Г. Определение IgE у детей после АКДС-вакцинации. — В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М., 1983, с.84-95.

37. Гогебашвили Н.В., Манджавидзе Н.Ш., Ширяев Н.Т., Газиришвили 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.86-87.

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 гликокортикоидов).- 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. VI науч. конф. вып. 8. Челябинск, 1982, с.28-29.
44. Гребнева Г.В. Влияние аллергически измененной реактивности у детей раннего возраста на течение ОРВИ и особенности подхода к медикаментозной терапии.- В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с.184-186.
45. Гриневич В.А., Алферов А.И. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных.- Лаб. дело, 1981, № 8, с.493-495.
46. Гущин И.С. Возможный способ активации клеток-мишеней (тучных клеток) аллергической реакции.- Иммунология, 1980, № 1, с.80-83.
47. Гущин 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. Гольдинг Э.В. Аллергия как проявление иммунодефицитных состояний.- Врачеб. дело, 1979, № 1, с.73-77.
49. Даниелян Э.Е. Продигиозан в комплексной терапии экземы, псориодермита и почесухи 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. Елиновская Г.Ф. Предрасположенность к аллергии детей раннего возраста с аномалиями конституции.- Здравоохранение Белоруссии, 1980, № 8, с.25-27.

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

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

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

55. Жаглина А.Х., Свиридова Л.П., Хлоник 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., Горгеладзе М.Р. Диагностическое значение определения циркулирующих иммунных комплексов при аутоиммунном тиреоидите у детей.- Педиатрия, 1985, № 8, с.38-41.

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

1975, № 3, с.47-50.

58. Журавлев В.В., Супрун Л.Л., 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.И., Мутына Е.С., Польнер А.А. Исследование иммунологических механизмов лекарственной аллергии.- Сов.медицина, 1980, № 2, с.3-6.

61. Зверькова Ф.Л., 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 В.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.И., 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. Каликович А.Г., Варданян 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. Калюхин Г.А., Деригина М.Н., Врублевская М.В. Организация диспансеризации детей с экссудативным диатезом. - Здравоохранение Белоруссии, 1974, № 12, с.55-59.

69. Каракуллина 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 Н.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. Кашкин К.П., Кубась 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 Е.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. УП 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.— Биорганская химия, 1983, т. 9, № 8, с. 1047–1055.

76. Корнева Е.А., Клименко В.И., Шинек 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., Волоценико 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 ивенерологии, 1977, № 4, с. 52–56.

81. Круглый И.И., Халитова Р.Г. Роль аллергии при аденомах у детей.— В кн.: Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. Душанбе, 1983, с. 241–242.

82. Кузнецов Н.Н. Роль анти thromбина 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. Лавричева 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., Паршеникова 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., Гущин И.С. Структура и функции рецептора для Fc-фрагмента IgG. - Иммунология, 1981, № 1, с.17-26.
90. Литовченко Л.И. 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.И. Некоторые показатели системы комплемента у детей при бронхиальной астме. - В кн.: Иммунология и

- аллергия. Киев, 1982, вып. I6, с. 42-44.
92. Малаховский В.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 продигиозана при лечении острых пневмоний. - Врачеб. дело, 1980, № 10, с.91-92.
94. Маркесис 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 И.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. Миллербок Е.Х., Лан И.Ю., Луйга З.Э., Рапнуда 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., Налкова 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., Выскова М.Г. Влияние поздних токсикозов беременности на некоторые иммунологические показатели у новорожденных.- Вопр.охраны материнства и детства, 1979, т.24, № 1, с.36-40.

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

105. Муковникова М.Г. К вопросу о распространенности энссулативно-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 гломерулонефrite 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 кипиевой системы в механизме аллергических 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. Первиков Ю.В., Эльберт Л.Б. Иммунные комплексы при вирусных инфекциях.- М.: Медицина, 1984.- 160 с.
113. Петров В.И., Афанченко 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., Калиникович 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. Полушкин 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. Пынзий В.И., Арианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
119. Райзман 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. Раствунова Г.А., Щербакова Э.Г., Круглова И.С. Продигиозан 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., Сейнетова 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., Пемеровская Т.Г. 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. Синявская О.А. Материалы по изучению этиологии, патогенеза и терапии эксудативного диатеза у детей.- Дис. ... д-ра мед.наук.- Свердловск, 1968.- 540 с.
128. Синявская О.А. Современные представления об эксудативном диатезе у детей.- Вопр.охраны материнства и детства, 1978, т.23, № 10, с.10-16.
129. Синявская О.А. Аллергический диатез у детей раннего возраста (клиника, лечение, диспансеризация): учебно-методическое пособие.- Свердловск, 1980.- 68 с.
130. Синявская О.А. Детская клиническая аллергология (Аллергический диатез, его эволютивные кожные формы). Актуальные вопросы, перспективы: Акторская 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 адаптационно-защитных 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 Н.П., Кийданова Н.М. и др. Некоторые вопросы инфекционной аллергии при аллергических дерматозах у детей.- Вопр. охраны материнства и детства, 1973, № 9, с.51-56.
136. Скрипкин В.К., Ведрова И.Н., Шахтмейстер Е.И. Роль нарушений метаболического обмена в патогенезе некоторых дерматозов у детей.- Вестн. дерматологии и венерологии, 1975, № 10, с.15-17.

137. Скрипкин В.К., Ведрова И.Н., Дураский Ф.Г. Экскреция гликокортикоидных 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 аллергических 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., Захидов Ю.В., Башилов 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 сенсибилизации 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 дистезе 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 таблицы.- Сухуми: Аламара, 1966.- 42 с.

146. Стручков Н.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 пейродержита 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, № II, 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.Л. 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.Ю. 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. Телеутаева 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. И., 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. И., 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.Н. Клинико-патогенетические особенности пейродержита у детей при заболеваниях органов пищеварения и организации лечебно-профилактической помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Свердловск, 1981. - 36 с.

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

158. Торопова Н.Н., 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. И., 1983, с. 170-171.

159. Тряпичников Н.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. Продигиоз в профилактике и лечении респираторных и кишечных инфекций у детей.- Ташкент: Медицина, 1981.- 96 с.

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

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

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

164. Философова Т.Г., Фастовская Б.Н., Оксюк В.Г. и др. Некоторые критерии оценки состояния иммунологической реактивности детей при респираторной аллергии и экссудативном диатезе.- Детские инфекции. Клев, 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 реакцией.- Вопр. охраны материнства и детства, 1978, т.23, № 2, с.84.

167. Харитонова А.В., Бабина Р.Т. Состояние ферментативной активности клеток крови у детей с железодефицитной 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. Парегородцев А.Д., Нестерова Л.П., Малишева Л.М. Циркулирующие иммунные комплексы при аденовирусной инфекции у детей раннего возраста. - Педиатрия, 1985, № 3, с. 56-57.

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

170. Чечникова Э.Н. Механизм комплементарной активности. - Курорт. микробиология, эпидемиология и иммунология, 1978, т. 7, с. 21-31.

171. Чечникова Э.Н. 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 И.В. Иммунопатологические процессы кожи. - В кн.: Кожа (Строение, функция, общая патология и терапия). М.: Медицина, 1982, с. 230-272.

173. Чигриццева 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., Чугаццина Т.И., Смирнова Т.И., Орлов А.В. Особенности течения острых бронхолегочных заболеваний у детей с аллергическим диатезом: Тез. XI 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. Шатилова Н.В., Фролов Е.П., Каламкириш 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. Шевяков Л.В., Кравченко Л.В., Романчик О.И. О нарушении всасывающей 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 гломерулонефrite.- Иммунология, 1983, № 3, с.5-13.
180. Шуцкий И.В., Антоненко В.Т., Дяченко Е.И., Ягодка В.С. Особенности регуляции иммунного гемостаза 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. Ллугут 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 кости: 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-

лезии 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 atopics. - *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 sulphhydryl 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), poly-anions 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. Ghebrehewet B., Randazzo B.P., Kaplan A.P. Studies of complement autoactivation 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., Ghekire 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 diantre grupele sanguine si diferite alergoze. - Clujul med., 1977, v. 50, N 3, p. 253-258.
- 243. Häfner G.E., Wüthrich B., Grob P.J., Arreabrech S. Circulating immune complexes complement, factors C3, C4, Cl-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.E. 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., Björksten 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.N. 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 Clq-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 G.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 B., 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. Autonomic 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. Familial 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 Cl, the first component of complement. - Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1982, Cl33, 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. 179-188.
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., Tedeshi 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 Cl 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 laitieres. - *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-idiotype-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.B., 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. 373-393.

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., Albini 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 Cl 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., Dessaix 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 IgG₄ in patients with atopic dermatitis. - Brit. J. Dermatol., 1977, v. 97, N 1, p. 59-63.

334. Sjoholm 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. Silny W., Bowszyc J., Gibowski M., Wojnerwicz-Grajewska M. Atopowe Zapaleme Skory III powierzchniowe receptory limfocyton 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 Pediatr. 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 (C1) 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 refraction 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 eighth 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 състър среден стит 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 coagulation 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 H-serotonin and endogenous B-thromglobulin 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.

УТВЕРДАЮ

РУКОВОДИТЕЛЬ УЧРЕДИТЕЛЯ,
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ОБЛАСТНОЙ
ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ
г. СВЕРДЛОВСКА



ЛОМОРОСКИХ
306
1985 года

А К Т

внедрения в практику областной детской клинической больницы 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 зам. главного врача областной детской клинической больницы по медицинской части Уфимцевой Л.А. и членов: зав. гастро-энтерологическим отделением Новокицовой Е.П., зав. пульмонологическим отделением Митлевым В.С. удостоверяем, что разработанный Громадой Н.Е. метод лечения продигиозаном 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 ЦК 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 продигиозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РСС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продигиозана 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 продигиозана на динамику функциональной активности системы комплемента, фагоцитарную активность, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов послужили основанием для его внедрения в практику лечения детей, страдающих истинной детской аллергией и нейродерматитом.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
ЗАМ. ГЛАВНОГО ВРАЧА
ПО МЕД. ЧАСТИ


Л.А. УШАТОВА

Члены комиссии:

ЗАВ. ГАСТРО-ЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМ
ОТДЕЛЕНИЕМ


Е.Н. НОВОМИЛОВА

ЗАВ. ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИМ
ОТДЕЛЕНИЕМ


Б.С. МИЛЕВ



УТВЕРДЛАО

РУКОВОДИТЕЛЬ УЧРЕДИТЕЛЯ,
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ДЕТСКОЙ
БОЛЬНИЦЫ № 19 Г. СВЕРДЛОВСКА

Борисов Н.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 Н.П. Борисовой и членов: зав. специализированным аллергологическим отделением И.В. Минаевой, врача-ординатора специализированного аллергологического отделения А.А. Черёмушкиной удостоверяем, что разработанный Громадой Н.П. метод лечения продигиозаном 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 определены уровни функциональной активности комплемента и 5 ключевых компонентов С1 – С5, методом ПЭГ – пресипитации 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 продигиозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа

стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РСС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продигиозана в комплексной терапии приводят 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 продигиозана 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 нейродерматитом.



Члены комиссии:

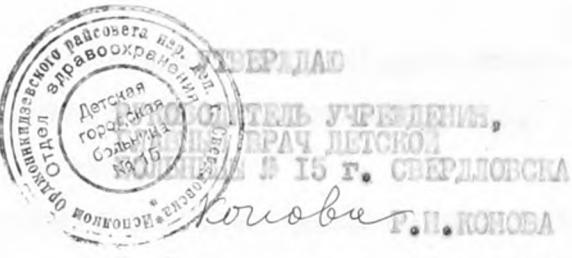
ЗАВ. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИМ ОДЛЕНИЕМ

ВРАЧ-ОРДИНАТОР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО АЛЛЕРТОЛОГИЧЕСКОГО ОДЛЕНИЯ

Логинов - И. П. Борисова

И. В. Минаева

Черепух - А. А. Черемушкина



А К Т

внедрения в практику детской больницы № 15 г. Свердловска результатов диссертационной работы ГРОМДы Натальи Евгеньевны по теме:
"Функциональная активность системы комплемента, циркулирующие иммунные комплексы у детей с аллергическим диатезом"

Мы, ныне подпишавшиеся, комиссия в составе председателя главного врача детской больницы № 15 г. Свердловска Р.И. Коновой и членов: зав. соматическим отделением № 1 Г.И. Кузнецовой, зав. отделением № 4 В.Р. Липиной удостоверяем, что разработанный Громадой Н.Е. метод лечения процигозаном парентерально детей раннего возраста, страдающих диссеминированной детской экземой и нейродермитом, внедрен 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 ИФГ-пресипитации 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

продигозана парентерально с целью модуляции иммунного ответа стимуляции неспецифических факторов защиты, фагоцитоза, РСС, регуляции обмена системы комплемента.

Выявлено, что парентеральное введение продигозана 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 продигозана 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 нейропермитом.



Одигозовская больница № 15 копия Р.Н.КОНОВА

Комиссии:

Зав. соматическим отделением № 1 *Р.Н. КУЗНЕЦОВА*

Зав. соматическим отделением № 4 *Д.Р. ЛИПИНА*