

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Громада Наталья Евгеньевна

У Д К

616-056.3-056.4:576.8.097.3:616-059.4

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА
И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДИАТЕЗЕ У ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск
1985

Работа выполнена на кафедре детских болезней с курсом общей физиотерапии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор О.А. Снявская.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, ст. науч. сотр. В.Б. Гервазиева,

доктор медицинских наук, профессор А.В. Харитонова.

Ведущая организация:

Институт педиатрии АМН СССР, г. Москва.

Защита состоится "14." II 1986 г. на заседании специализированного Ученого Совета К.084.10.02 Свердловского государственного медицинского института /г.Свердловск, ул. Ре-
пина, 3 /.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского медицинского института /г. Свердловск, ул. Ермакова, 7 /.

Автореферат разослан "15." I 1986г.

Ученый секретарь специализированного совета

Актуальность проблемы. Результаты эпидемиологических исследований аллергических заболеваний указывают не только на их широкое 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 важнейшее место принадлежит аллергическому диатезу (Студеникин М.Я., 1971; Синявская О.А., 1979). Аллергический диатез — широкое понятие о конституциональной аллергически измененной реактивности, являющейся основой для развития ряда нозологических кожных форм (конституциональный аллергический дерматит, истинная и себорейная экзема, нейродермит)/Синявская О.А., 1980, 1985/.

Большинство опубликованных в литературе работ, касающихся иммунологической реактивности детей с аллергическими поражениями кожи, посвящено IgE-обусловленным аллергическим реакциям (Балаболкин И.И. и соавт., 1983; Бабушкин Б.А. и соавт., 1985; Kajossaari e.a., 1981; Taylor e.a., 1982; Hattevig e.a., 1984). До настоящего времени нет достаточного обоснования иммунокомплексных механизмов развития аллергических реакций при данном патологическом процессе.

В последние годы получены убедительные экспериментальные и клинические факты, доказывавшие участие иммунных комплексов и системы комплемента при ряде аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергодерматозы (Севашич А.В. и соавт., 1980; Таванко М.Э. и соавт., 1983; Ferguson e.a., 1984; Stevens e.a., 1984). В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы, которые на одном и том же контингенте больных дали бы оценку содержания циркулирующих им-

мунных комплексов, их размера, иммуноглобулинового спектра ЦИК (IgA, IgM, IgG, IgE), параллельно с определением общего IgE в сыворотке крови, общей функциональной активности компонента и его первых основных компонентов C1-C5 с установлением корреляционных связей между этими показателями и активностью патологического процесса, его распространенностью и тяжестью у детей с различными кожными эволютивными формами аллергического диатеза. Данные по определению концентрации ЦИК, их качественного состава, уровня общей функциональной активности компонента, компонентов C1-C5 у этих детей, полученные с помощью современных методов исследования позволят расширить представление о спектре действия указанных систем в организме детей с аллергически измененной реактивностью и разработать новые подходы к лечению и профилактике его манифестных проявлений.

Ц е л ь работы. Основной целью работы явилось выявление степени участия ЦИК во взаимосвязи с системой компонента в патогенезе аллергического диатеза его эволютивных кожных форм у детей раннего возраста в зависимости от фазы течения и распространенности процесса.

З а д а ч и исследования. I. С помощью современных методов исследования определять концентрацию ЦИК, размер, иммуноглобулиновый спектр ЦИК в сыворотке крови детей при различных формах аллергического диатеза в зависимости от стадии патологического процесса и распространенности поражения кожи.

2. Исследовать уровень функциональной активности компонента и первых основных компонентов компонента (C1-C5) в сыворотке крови детей в зависимости от клинической формы, фазы

течения, распространенности поражения кожи.

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

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

5. Оценить влияние комплексной терапии на динамику исследуемых показателей, включая действие продигозана, вводимого внутримышечно, оказывающего влияние на процессы активации альтернативного пути комплемента и элиминации ЦИК.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование уровня общей функциональной активности системы комплемента и отдельных компонентов C1-C5 у детей с аллергическим диатезом. Определено содержание ЦИК, их качественный состав (размер, иммуноглобулиновый спектр) во взаимосвязи с уровнем функциональной активности комплемента в сыворотке крови с учетом клинической формы, в зависимости от распространенности поражения кожи и фазы течения аллергического диатеза.

Установлены корреляционные связи между уровнем ЦИК и уровнем функциональной активности системы комплемента, концентрацией общего IgE в сыворотке крови и между качественным составом ЦИК и активацией системы комплемента.

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

Отработаны клинические критерии и обоснована необходимость включения продигозана в комплекс лечебных мероприятий, с учетом выявленных нарушений в системе комплемента и их коррекции.

Установлена способность продигнозана, вводимого внутримышечно при диссеминированном нейродермите и экземе с трансформацией в нейродермит, модулировать равновесие в системе активации комплемента и создавать условия для элиминации ЦИК.

Проведенные исследования раскрывают участие ЦИК и системы комплемента в механизмах аллергии, указывают на возможность формирования сочетанного реактивного и иммунореактивного механизмов развития аллергического воспаления при кожных эволютивных формах аллергического диатеза.

Практическая ценность работы. Выявление нового звена патогенеза аллергического диатеза позволяет наметить новые подходы к дифференцированной терапии с учетом нарушений в системе комплемента и элиминации ЦИК у детей с аллергическим диатезом. Патогенетически обоснованным при диссеминированном нейродермите и экземе с трансформацией в нейродермит явилось применение продигнозана (внутримышечно), влияющего на активацию альтернативного пути комплемента через фрагмент С3, 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: нормализация функций Т- и В-лимфоцитов, нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов, активация функции макрофагов, РЭС, способствующих элиминации ЦИК. Отсутствие выраженной положительной динамики показателей ЦИК и системы комплемента при распространенных формах экземы и нейродермита к моменту купирования кожных проявлений, а также существование указанных нарушений на ранних стадиях патологического процесса свидетельствует о незавершенности этого процесса и сформированной патологической реактивности.

Во избежание прогрессирования течения патологического кожного процесса и развития более тяжелых форм педиатры и дерматологи должны осуществлять комплексное рациональное лечение и профилактику обострений, проводить тщательную, эффективную диспансеризацию этого контингента детей. Комплексное иммунологическое обследование детей с аллергическим диатезом и их родителей дает возможность правильно интерпретировать характер клинических проявлений диатеза, а значит улучшить его прогнозирование.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены в практику специализированной детской больницы № 19 г.Свердловска, областной детской клинической больницы, городской детской больницы № 15, используются на приемах областного консультативного центра по аллергодерматозам у детей. По материалам работы получены удостоверения на 4 рационализаторских предложения (БРИЗ, Свердловский медицинский институт): № 1057 от 3.12.1984 "Способ диагностики активности неспецифических факторов защиты у детей раннего возраста с аллергическим диатезом", № 1050 от 12.12.1984 "Способ диагностики клинических вариантов и определения тяжести течения аллергического диатеза у детей", № 1157 от 7.06.1985 "Способ лечения диссеминированной формы истинной детской экземы и нейродермита", № 1182 от 15.10.1985 "Способ определения IgE-содержащих циркулирующих иммунных комплексов у детей с аллергическим диатезом". 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).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, включая 40 страниц с таблицами и рисунками, 44 страницы списка литературы, состоящего из 182 источников отечественной и 187 иностранной литературы. Работа содержит введение, обзор литературы, 5 глав описания собственных исследований, заключение, выводы, указатель литературы. Иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками и 5 выписками из историй болезни.

МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ. Проведено обследование 130 детей раннего возраста с различными клиническими формами аллергического диатеза. Контрольная группа состояла из 71 практически здорового ребенка в возрасте от 2 мес. до 3 лет. Определение концентрации ЦИК в сыворотке крови проводилось методом преципитации 3%, 4% полиэтиленгликолем, М-6000 (Miegon e.a., 1977). Для определения иммуноглобулинового спектра ЦИК (IgA, IgM, IgG) использовался метод радиальной иммунодиффузии. Определение IgE в составе ЦИК осуществлялось с помощью иммуноферментного метода, разработанного нами с учетом рекомендаций изложенных в работе Guesdon e.p. (1976). Исследования по определению общего IgE в сыворотке крови проводились радиоиммунным методом (RIST). Уровень функциональной активности комплемента и компонентов C1-C5 определялся с помощью микрометода (Вавилова Л.М. и соавт., 1984). Для лабораторного подтверждения лекарственной аллергии использованы тест Шелли (прямой тест дегрануляции базофилов) и реакция торможения миграции лейкоцитов.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики на электронно-вычислительной машине "BASIC" и Электроника ДЗ-28 (заводской номер 535, программы 682, 1499, 7074, 1893).

На защиту выносятся следующие основные положения:

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

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

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

5. В соответствии с выявленными нарушениями в системе комплемента в комплексе лечебных мероприятий при аллергическом

диатезе у детей показаво включение препаратов, влияющих на процесс активации комплемента, модулирующих равновесие в этой системе и стимулирующих элиминацию ЦИК (в частности, продиализана).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Всего под нашим наблюдением находилось 130 детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет с различными кожными формами аллергического диатеза в течение 1982-1985 гг. У большинства наблюдаемых детей (67,7%) отмечалась аллергически отягощенная наследственность, независимо от клинической формы аллергического диатеза. В реализации генотически обусловленной готовности к развитию патологического процесса большую роль играли многочисленные неблагоприятные факторы внешней среды. Родители 39,2% детей страдали хроническими заболеваниями уже к моменту зачатия. У 58,2% детей отмечена высокая частота воздействия отрицательных факторов в антенатальном периоде развития. Отягощенный факторами "риска" анамнез в интранатальном периоде прослеживался у 36,1% детей. У 12,3% родителей установлен факт профессиональных вредностей. Пищевая аллергия как первичный этиологический фактор аллергического диатеза выявлена у 53,8% детей, пищевые продукты были причиной рецидивов кожного процесса у 73,8% детей.

Среди детей с аллергическим диатезом значительный удельный вес (44,6%) составляли дети, находившиеся на искусственном вскармливании в первые 3 месяца жизни или очень рано получившие докорм. С возрастом ребенка спектр воздействия на его организм антигенных стимулов расширялся: отмечено введение лекарственных препаратов, что вызывало обострение кожных проявлений, и формирование лекарственной аллергии у 84 детей (64,4%); проведение профилактических прививок у 3,8% детей. У 19,2% детей провоцирующим фактором в развитии манифестных проявлений были

острые бактериальные и респираторно-вирусные инфекции. Сочетанное влияние нескольких причиннозначимых факторов имело место у 14 детей (10,8%), что свидетельствовало о раннем формировании подвалантной сенсбилизации.

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

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

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

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

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

Всем наблюдаемым нами детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование: анализ анамнестических данных; осмотр педиатром, дерматологом с привлечением по показаниям врачей специалистов; гемограмма, общий анализ мочи, копрограмма; патофизиологическая гепатограмма; иммуноглобулины А, М, G сыворотки крови; по показаниям проводились дополнительные ис-

следования: коагулограмма, НБГ-тест определения фагоцитарной активности нейтрофилов, посев кала на дисбактериоз, анализ кала на содержание тельминтов, простейших.

Согласно рабочей классификации, разработанной сотрудниками кафедры детских болезней с курсом общей физиотерапии и детскими дерматологами Свердловского кожно-венерологического института, характер поражения кожи был расценен как аллергический конституциональный дерматит (минимум кожных проявлений) - у 16,1% детей, истинная детская экзема - у 46,2%, себорейная экзема - у 8,5%, нейродермит - у 29,2% детей. Большинство детей (57,7%) имели распространенный процесс.

Определение концентрации ЦИК, уровня общей функциональной активности комплемента и компонентов C1-C5 выполнено в периоде обострения у 130 детей, качественный анализ преципитата проводился у 121 ребенка, IgE-содержащие ЦИК определялись у 51 ребенка. Концентрацию общего IgE в периоде обострения определяли у 55 детей. В периоде клинического улучшения кожного процесса концентрация ЦИК определялась у 80 детей, уровень общей функциональной активности комплемента и компонентов C1-C5 - у 74 детей, иммуноглобулиновый спектр ЦИК (IgA, IgM, IgG) - у 67 детей, IgE-содержащие ЦИК - у 35 детей.

У здоровых детей не отмечено статистически достоверных различий в концентрации ЦИК и в уровне общей функциональной активности комплемента и C1, C2, C3, C4, C5 в сыворотке крови в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет, поэтому для сравнения в качестве контрольной группы использовались средние показатели этих возрастных групп. Уровень ЦИК у здоровой группы детей составил $1,05 \pm 0,05$ мг/мл (3% ПЭГ) и $2,1 \pm 0,2$ мг/мл (4% ПЭГ).

На рис. I представлены данные по количественному содержанию ЦИК при различных клинических формах аллергического диабе-

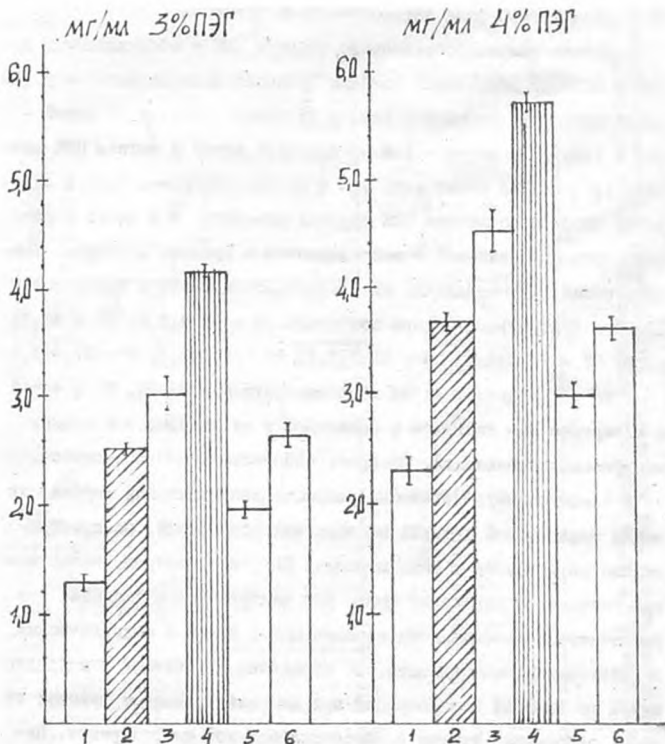


Рис. I. Средние показатели ЦИК в сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической формы, распространенности кожного процесса.

I - аллергический конституциональный дерматит, 2 - ограниченная экзема, 3 - диссеминированная детская экзема, 4 - себорейная экзема, 5 - ограниченный нейродермит, 6 - диссеминированный нейродермит.

за в манифестной фазе патологического процесса.

Анализ иммуноглобулинового спектра ЦИК у обследованных детей 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, у 46 детей - IgE. У здоровых детей в состав ЦИК входили IgG, крайне редко IgM, IgA и не был обнаружен IgE; в сыворотке крови преобладали ЦИК крупных размеров, а у детей с диссеминированной экземой и нейродермитом - средних размеров. Уровень общей функциональной активности компонента и компонентов C1-C5 в контрольной группе составил: C1 - $50,4 \pm 3,6$; C2 - $48,3 \pm 2,8$; C3 - $51,2 \pm 4,7$; C4 - $52,3 \pm 5,1$; C5 - $49,6 \pm 3,8$; C' - $37,4 \pm 2,6$.

На рис.2 представлена комплементограмма C1-C5, C' у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической стадии манифестных проявлений, распространенности кожного процесса.

Клинико-иммунологические сопоставления выявили корреляцию между клинической стадией манифестных проявлений, распространенностью процесса и концентрацией ЦИК, их размером, качественным составом в сыворотке крови при аллергическом диатезе: от умеренного повышения концентрации ЦИК у детей с аллергическим конституциональным дерматитом, ограниченной экземой и нейродермитом до высоких концентраций при диссеминированной детской экземе, себорейной экземе и диссеминированном нейродермите. Непродолжительная персистенция ЦИК в кровотоке у детей с аллергическим конституциональным дерматитом связана с IgG-содержащими ЦИК крупных размеров, которые эффективнее элиминируются, чем средние и мелкие в состоянии сбалансированных функций РЭС. У этих детей определялось небольшое снижение общего комплементарного профиля и титров компонентов C1, C2, C3, C5 при тенден-

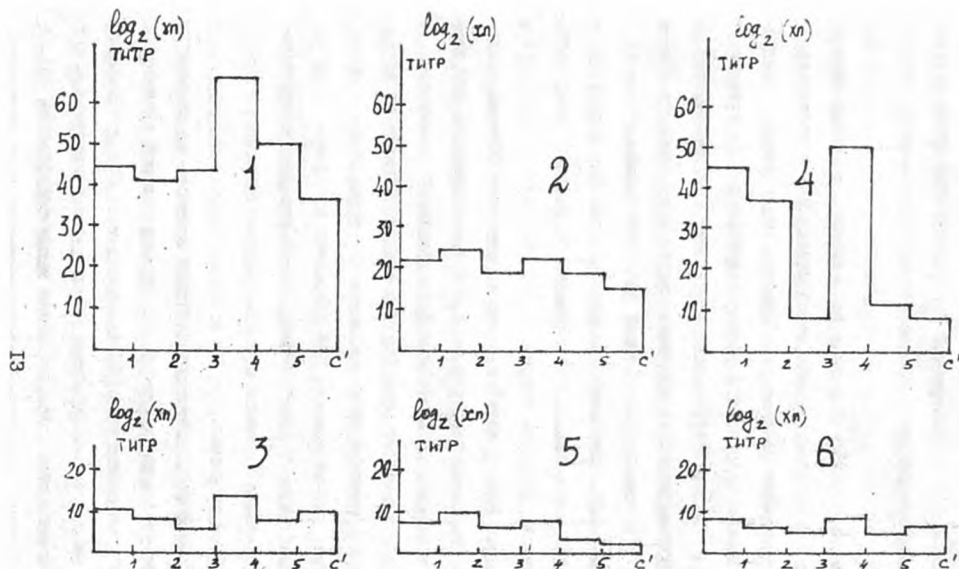


Рис.2. Комплементограмма CI-C5, C' у детей с аллергическим диатезом в зависимости от клинической стадии манифестных проявлений, распространенности кожного процесса.

1 - аллергический конституциональный дерматит; 2 - ограниченная экзема;

3 - диссеминированная детская экзема; 4 - себорейная экзема;

5 - ограниченный нейродермит; 6 - диссеминированный нейродермит.

ции к повышению титра С4. Высокие показатели титра С4 коррелировали с повышенной концентрацией IgE в сыворотке крови у этих детей, что характерно для атопического варианта течения заболевания.

При диссеминированных формах нейродермита и экземы отмечалась стабильная продолжительная персистенция ЦИК в кровотоке, в условиях угнетения фагоцитарной функции РЭС у детей с распространенным кожным процессом в условиях длительной циркуляции ЦИК и при постоянном поступлении АГ или нарушении механизмов их элиминации, наблюдалась активация системы комплемента под влиянием ИК с резким падением общей функциональной активности С1-С5, особенно С3. Повышенное содержание IgM, IgG в составе ЦИК опосредствовало активации комплемента по классическому пути, на что указывает снижение титров С1, С4, С2, С3.

Выявленные нами у детей с распространенными формами кожного процесса повышенное содержание IgE и IgA-содержащих ЦИК коррелировало с низкими показателями функциональной активности комплемента, в частности С3 и С5, что свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента ИК, содержащими IgE и IgA. Вероятно, IgE-содержащие ЦИК фиксируют комплемент и могут давать поздний ответ в реакции немедленной гиперчувствительности. Механизм этого феномена остается нерасшифрованным и требует дальнейшего изучения.

С усилением тяжести патологического процесса мы отметили наличие обратной связи между уровнем функциональной активности комплемента и концентрацией ЦИК ($r=-0,32$, $r=-0,28$) при диссеминированной экземе и $r=-0,56$, $r=-0,47$ при диссеминированном нейродермите, и появление обратной связи между содержанием IgA и IgE в составе ЦИК и активацией альтернативного пути комплемента ($r=-0,65$). Это свидетельствует об иницирующем воздействии

ЦИК на систему комплемента, которое может регулировать течение аллергического воспаления при аллергическом диатезе.

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

По нашим данным при диссеминированном нейродермите в результате длительного течения заболевания, наличии очагов хронической инфекции, функциональных изменений печени возникает истощение систем, регулирующих метаболизм комплемента, наблюдается угнетение фагоцитарной функции РЭС при блокадах Fc -, $C3$ - и $C4$ -рецепторов метаболитами. Стойкая гипокомplementемия у этих детей коррелировала с продолжительной персистенцией ЦИК в кровотоке.

При выраженном кожном процессе и массивной пиодермии нами установлено повышение общей активности комплемента только в начальном периоде патологического процесса, а в дальнейшем отмечалось снижение общей активности комплемента и компонентов $C1-C5$, что свидетельствует об истощении процессов метаболизма комплемента.

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 (I-я подгруппа) имели незначительное повышение концентрации ЦИК по сравнению с нормой и повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. У 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 (2-я подгруппа) значения показателей концентрации ЦИК были достоверно значительно выше средних наряду с высокими уровнями общего IgE. Это соотношение изучаемых показателей, по вашим данным, наиболее неблагоприятно. Именно в этой группе оказались дети, имевшие 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%), имевшие очень высокие концентрации ЦИК, но уровни общего IgE были ниже нормы или незначительно повышены. У большинства детей данной группы не удалось выявить аллергически отягощенной наследственности, но это были дети, ослабленные интеркуррентными заболеваниями, с глубокими изменениями в иммунологическом статусе. У них формировались различные виды сенсибилизации. У данной подгруппы детей отмечались очаги хронической инфекции в органах пищеварения.

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 10,6% случаев при нормативных или низких значениях IgE в сыворотке крови обнаружены IgE-содержащие ЦИК. Циркуляция иммунных комплексов АГ-АТ, содержащих IgG, IgK, IgA, IgE, может быть причиной низкого содержания иммуноглобулинов этих классов в сыворотке крови, обуславливая ложный иммунодефицит у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза.

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 ИК, снижает формирование Т- и В-супрессоров, блокирует Fc-рецепторы лимфоцитов комплексами АГ-АТ, что приводит к повышенному синтезу IgE.

У ряда детей с диссеминированным кожным процессом на фоне высокой концентрации ЦИК и снижения функциональной активности комплемента, особенно С3, в сыворотке крови обнаружены признаки нарушения реологических свойств крови с активацией фибринолиза и явлениями гиперкоагуляции. Результаты этих исследований подтверждают тот факт, что под влиянием ЦИК происходит активация плазминовой системы с последующим участием калликреин-кининовой системы в повреждающем действии ИК и потреблением комплемента. Учитывая наши собственные и литературные данные, объяснение выявленных нарушений при аллергическом диатезе можно схематически представить следующим образом. Развитие иммунного от-

вета происходит на введенный антиген и приводит к синтезу антител, в том числе класса IgG, которые связывают антиген с образованием ЦИК и класса IgE, сенсibilизирующих базофилы и мастоциты. Взаимодействие АГ (или ЦИК в избытке АГ) с IgE сенсibilизированными базофилами активирует систему IgE-базофилы - ФАТ-тромбоциты с выбросом большого количества вазоактивных аминов, последние повышают проницаемость стенок сосудов с повреждением эндотелия и ИК могут проходить через стенки сосудов и депонироваться в близлежащих к пораженному сосуду участках ткани. Данный процесс развивается в условиях расбалансированных фагоцитарных функций РЭС, когда иммунные комплексы уже не в состоянии играть протективную роль и участвовать в элиминации антигена. Возможно, депозиция ИК в тканях (в коже), регулируемая с помощью комплемента, при его дефиците в сыворотке крови, связана с функциональными расстройствами в системе комплемента и небольшого количества комплемента было достаточно для запуска патологической реакции, но недостаточно для элиминации ЦИК. При хронизации кожного процесса происходит частичная утилизация ЦИК клетками Лангерганса в коже. Их поражение может быть вызвано ИК и через свои дендриты они оказывают действие на тучные клетки.

Гипокомплементемия, наблюдаемая у обследуемых нами детей с распространенными формами кожного процесса, объясняется отсутствием динамического равновесия в синтезе и потреблении комплемента. Высокая концентрация ЦИК способствовала активации комплемента по классическому и альтернативному пути с нарушением адекватности условий потребления комплемента в процессе элиминации. Каскадный процесс активации приобретает в данных условиях неконтролируемый характер. Вероятно, низкий уровень основ-

них компонентов C1-C5 также связан с вовлечением в патологический процесс печени и кишечника, где происходит их синтез. Лекарственная аллергия, которую мы зафиксировали у детей при аллергическом диатезе, фармакологическая загруженность рецепторов усугубляет наблюдаемую гипокомплементемию. Клетки, находящиеся рядом с местом активации комплемента, могут повреждаться в результате образования промежуточных компонентов C3a, C4a, C5a. Через C3b обеспечивается инактуное прилипание комплекса к фагоцитам (нейтрофилам, моноцитам, макрофагам печени и селезенки), что способствует фагоцитозу ИК; C3a играет роль анафилатоксина, который стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов; C5a и C4a также обладают свойствами анафилатоксина; C5a вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов из фагоцитирующих клеток с повреждающим эффектом.

Изложенная схема является лишь звеном в цепи сложного патогенеза аллергического диатеза, включающей иммунологические сдвиги, изменения агрегатного состояния крови, медиаторные и нейроэндокринные нарушения.

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

зателей в периоде ремиссии у обследуемых детей является доказательством сформированной патологической реактивности. 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 проведены впервые и не описаны в отечественной и зарубежной литературе при аллергическом диатезе у детей.

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 тенденцию к повышенному синтезу С4). У этих детей течение аллергического кожного процесса отличалось тяжестью и длительностью.

На основании полученных результатов исследования функциональной активности первых основных компонентов комплемента С1-С5 у детей с аллергическим диатезом и, в частности С3, мы сочли патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию препарата продигиозан с целью активации альтернативного пути комплемента, регуляции метаболизма комплемента, модуляции иммунного ответа.

Клиническими показаниями для парентерального назначения продигиозана мы считаем прежде всего наличие у детей диссемини-

рованных форм нейродермита и экземы с трансформацией в нейродермит, неблагоприятный аллергоанамнез с частыми ОРВИ, наличие хронической инфекции с учетом данных лабораторных методов исследования: низких показателей общей комплементарной активности и снижения титра компонента С3, при низкой фагоцитарной активности нейтрофилов. Препарат продигозан (0,005% раствор) вводился внутримышечно по схеме 0,1 мл (5 γ), 0,2 мл (10 γ), 0,3 мл (15 γ), 0,4 мл (20 γ) с интервалом 5-6 дней в течение 3-4 недель.

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

Нами проведен факторный анализ, отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь 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 разных авторов и результаты собственных исследований, мы считаем возможным сочетанное участие реактинового и иммунокомплексного механизмов в развитии аллергического воспаления при распространенных формах экземы и нейродермита.

Результаты проведенных исследований указывают на функциональный характер изменений системы комплемента и его компонен-

тов С1-С5, и в то же время на возможность истощения и срыва этой системы при напряженности и неадекватности адаптационных возможностей организма больного ребенка.

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

ВЫВОДЫ

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

2. Снижение уровня общей функциональной активности комплемента и его компонентов (С1 - С5) соответствует клинической форме, фазе течения, распространенности патологического процесса и наличию очагов хронической инфекции у детей.

3. Установлена обратная корреляционная связь между концентрацией ЦИК и уровнем функциональной активности системы комплемента, сила и характер которой определяются степенью тяжести манифестных проявлений аллергического диатеза в периоде обостре-

ния. 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 продигозана детям с диссеминированными формами экземы и нейродермита способствует положительному эффекту в направлении модуляции процессов нарушенного равновесия в системе комплемента и создании условий для элиминации ЦИК.

Практические рекомендации

1. Выявленные закономерности формирования иммунопатологических механизмов аллергических реакций при участии ЦИК 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 следует проводить одновременно определение комплементарного профиля как у детей, так и их родителей наряду с изучением особенностей аллергоанамнеза.

3. Значительное влияние лекарственной аллергии на формирование сенсибилизации и состояние неспецифических факторов защиты (систему комплемента) создает необходимость дифференцированного подхода к терапии детей с аллергическим диатезом.

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

Опубликованные работы по теме диссертации

I. Реактивность детей с аллергическим диатезом. Сост. О.А.Синявская, Б.А.Бабушкин, А.М.Градинаров и др. Тез.докладов научной сессии Свердловского государственного медицинского института "Внедрение результатов научных исследований сотрудниками медицинского института и врачей практического здравоохранения в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности". - Свердловск, 1983, с.150-151.

2. Влияние унаследованных и фенотипических факторов на иммунологическую реактивность детей с аллергическим диатезом

в раннем возрасте. Соавт. О.А.Синявская, Б.А.Бабускин, А.М. Градинаров и др. Тез.докл.Всесоюзной науч. конф. "Иммунология и иммунопатологические состояния у детей".- М.,1983,с.165-166.

3. О механизмах развития аллергического диатеза у детей. Соавт. Б.А.Бабускин.- Педиатрия, 1985, № I, с.30-33.

НС 11008 Подписано к печати и в свет 10.01.86. Заказ 35.
Тираж 100 экз. Бесплатно. Объем 1,5 п.л. Печать плоская.
Формат 60х84/16. Бумага для множительных аппаратов.

Типолаборатория Уральского госуниверситета им.А.М.Горького
620093, г.Свердловск, пр. Ленина, 51