

12. Moneret-Vautrin D.A., Grilliot J.P., Demong G. Allergy et intolerance a la tartrazine, colorant alimentaire et medicamenteux: a propos de 2 observations. // Med. et Nutr. 1980, V.16, N 3, P.171-174

УДК 616-056.3-056.4:576.8.097.3:616-053.4

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ И СИСТЕМА
КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ С ИММУНОКОМПЛЕКСНЫМ
ВАРИАНТОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА

Н.Е.Громада

В последние годы получены убедительные экспериментальные и клинические доказательства участия иммунных комплексов и системы комплемента в развитии иммунопатологического процесса при ряде аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергодерматозы [4, 5].

С целью выявления коррелятивной связи между содержанием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), их качественным составом в сыворотке крови и функциональной активностью системы комплемента и его отдельных компонентов (С1 - С5) нами были обследованы 130 детей в возрасте от 2-х до 3-х лет с различными эволютивными кожными формами аллергического диатеза в манифестную фазу процесса. Качественный анализ преципитата проводился у 121 ребенка методом иммунодиффузии по Mancini, IgE - содержащие ЦИК определялись у 51 ребенка с помощью иммуноферментного метода [13]. Содержание ЦИК в сыворотке крови изучалось методом ПЭГ-преципитации 3- и 4% полиэтиленгликолем М-6000 [10], гемолитическая активность комплемента и его компонентов (С1 - С5) определялась микрометодом [1].

Аналогичные исследования проведены у 71 практически здорового

ребенка в возрасте от 2-х мес. до 3-х лет.

Анализ частоты аллергических заболеваний у родителей и ближайших родственников обследованных детей обнаружил наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями у 67,7% из них. Родители 39,2% детей страдали хроническими заболеваниями к моменту зачатия. У 12,3% родителей установлен факт профессиональных вредностей. Пищевая аллергия как первичный этиологический фактор аллергического диатеза выявлена у 53,6% детей, пищевые продукты были причиной рецидивов кожного процесса у 73,8% детей. С возрастом ребенка спектр воздействия на его организм антигенных стимулов расширился: формирование лекарственной аллергии у 84 детей (64,4%), проведение профилактических прививок у 3,8% детей. У 19,2% детей проводящим фактором в развитии манифестных проявлений были острые бактериальные и респираторно-вирусные инфекции.

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

Концентрация ЦИК, их качественный состав, физические свойства (размер) и уровень функциональной активности комплемента в сыворотке крови при аллергическом диатезе у детей зависят от клинической стадии манифестных проявлений, тяжести поражения кожи. На рисунке I представлены данные по количественному содержанию ЦИК при различных клинических формах аллергического диатеза в манифестной фазе патологического процесса.

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).

Клинико-иммунологические сопоставления позволили выявить статистически значимую корреляцию между тяжестью патологического процесса, его распространенностью, клинической стадией манифестных проявлений и концентрацией ЦИК в сыворотке крови: от умерен-

ного повышения 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 ограниченных формах процесса иллюстрирует положение о том, что при сбалансированных фагоцитарных функциях РЭС иммунные комплексы играют протективную роль и участвуют в элиминации антигенов (АГ).

При диссеминированных формах нейродермита и экземы отмечалась стабильная продолжительная персистенция ЦИК в условиях угнетения фагоцитарной функции РЭС (в 85% случаев). Наблюдалась гетерогенность иммуноглобулинового спектра ЦИК ($I_{\alpha}A$, $I_{\alpha}M$, $I_{\alpha}G$, $I_{\alpha}E$) в основном средних размеров, которые циркулируют в крови более длительное время и имеют тенденцию к депозиции в тканях. В таблице представлены уровень и размеры ЦИК в сыворотке крови обследованных детей.

Преобладание $I_{\alpha}G$ - содержащих ЦИК (84,4%) при всех клинических формах подтверждает факт участия $I_{\alpha}G$ в аллергической реакции, формирование и фиксация $I_{\alpha}G$ - ИК на клеточных мембранах базофилов повышает секрецию гистамина и других анафилактических субстанций [2]. Крупные ЦИК состоят в основном из $I_{\alpha}G$ и эффективнее элиминируются, чем мелкие и средние [14].

Доказано иницирующее воздействие ЦИК на систему комплемента, которое регулирует течение аллергического воспаления при аллергическом диатезе. При иммунокомплексном варианте аллергических реакций, очевидно, могут повреждаться клетки, находящиеся рядом с местом активации комплемента. Основную роль при этом играет образование промежуточных компонентов $C3b$, $C4a$, $C5a$.

Обнаруженное снижение уровня ранних компонентов комплемента

Уровень и размеры ЦИК в сыворотке крови
обследованных детей

ГРУППА обследован- ных детей	Число детей	Частота обнаружения ЦИК, %			Средний уровень ЦИК, мг/мл	
		крупные	средние	мелкие	при 3% ПЭГ	при 4% ПЭГ
Здоровые	71	80	12	8	$1,05 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,2$
С аллерги- ческим, конститу- циональным дерматитом	21	69 $P_0 > 0,05$	16 $P_0 > 0,05$	15 $P_0 > 0,05$	$1,27 \pm 0,09$	$2,33 \pm 0,11$
С истинной диссемини- рованной дет- ской экземой	48	15 $p_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$	61 $p_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$	24 $p_0 < 0,05$ $P_1 > 0,05$	$3,03 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,17$
С диссемини- рованным нейродерми- том	27	10 $p_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	78 $p_0 < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	12 $p_0 > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$2,65 \pm 0,15$	$3,64 \pm 0,16$

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 диссеминированной детской экземой

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 [9,15] и найденное повышение содержания I_gA и I_gE , входящих в состав ЦИК, способствует активации альтернативного пути, что сопровождалось низкими титрами компонентов С3 и С5 у детей с диссеминированными тяжело протекающими формами патологического процесса.

Лекарственная аллергия, которую зафиксировали у 84 детей (64,4%), и следовательно, фармакологическая загруженность рецепторов усугубляет наблюдаемую гипокомплементемию [7]. У данной группы детей наблюдались очаги хронической инфекции в органах желудочно-кишечного тракта, IgA-содержащие ЦИК, длительно персистирующие в кровотоке, так как антитела IgA класса в составе ЦИК недостаточно взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов [14, 15].

Анализ показал, что у 30% детей формируется иммунокомплексный вариант аллергического диатеза. У них зарегистрированы высокие концентрации ЦИК на фоне нормального или незначительно повышенного уровня общего IgE. В 80,4% случаев отмечалась прямая коррелятивная связь между высоким уровнем IgE в сыворотке крови и IgE в составе ЦИК, а у 19,6% детей при нормативных или низких значениях IgE в сыворотке крови обнаружены IgE-содержащие ЦИК. Циркуляция иммунных комплексов АГ – АТ, содержащих IgG, IgA, IgE, может быть причиной низкого содержания этих иммуноглобулинов в сыворотке крови, обуславливая ложный иммунодефицит у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза. Представляется возможным высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов, макрофагов при связывании IgE и IgG – содержащих ЦИК с Fc-рецепторами этих клеток [3, 17]: Так, моноциты, активированные IgE – содержащими ЦИК, высвобождают лейкотриены и другие медиаторы воспаления [11]. Возможна комбинация IgE в комплексе с антииммуноглобулином и депозиция IgE в коже у больных нейродермитом [8].

Выявленные у детей с распространенными формами кожного процесса IgE-содержащие ЦИК коррелировали с низкими показателями титра комплемента, в частности C3 и C5, что свидетельствует об участии IgE-комплексов в позднем ответе в реакции немедленной

гиперчувствительности [8, 17].

Стойкая гипокомплементемия у детей с диссеминированными формами нейродермита и экземы коррелировала с продолжительной персистенцией ЦИК в кровотоке. 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 достаточно для запуска патологической реакции, но недостаточно для элиминации ЦИК. Эта гипотеза согласуется с результатами исследований ряда зарубежных авторов, которые обнаружили в коже больных с атопическим дерматитом депозиты комплемента, IgM , G , E - содержащих ЦИК [12, 16, 8]. При хронизации кожного процесса происходит частичная утилизация ЦИК клетками Лангерганса в коже, выполняющими функцию макрофагов [6].

Выявленные закономерности указывают на формирование в 30% иммунокомплексного варианта аллергического диатеза при участии ЦИК, системы комплемента, ключевых компонентов $C1 - C5$, что позволяет считать их важным звеном в патогенезе кожных эволютивных форм аллергического диатеза и учитывать при оценке тяжести состояния детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Л.М., Козлов Л.В., Голосова Т.В. Определение функциональной активности комплемента. // Лаб.дело. 1984. № 12. с.743-746.

2. Гудин И.С., Четаева В.Г., Зебрев А.И. и др. Некоторые формы IgE - и IgG - опосредованного высвобождения гистамина из клеток-мишеней аллергической реакции. // Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. - Душанбе, 1983. с.192-193.

2. Левина С.Т., Мяздрикова И.А., Паршенкова О.А. Изучение взаимосвязи I С с другими иммунологическими показателями // Актуальные вопр. педиатрии. - М., 1983. - С.210-219.

4. Севашевич А.В., Шемеровская Т.Г. Имунные комплексы в крови у детей, больных экземой и нейродермитом // Л., 1980. - вып.5. - С.12-15.

5. Тананко Э.М., Нагорная И.М., Лазаренко Л.М. Циркулирующие имунные комплексы у больных с некоторыми аллергическими заболеваниями // Новые методы для медицинской практики и медико-биологических исследований. - Новосибирск, 1983. - С.41-42.

6. Osvath P. Аллергические и иммунологические болезни детского возраста. Пер. с венгерского // Budapest: Akademiai Kiado, 1983. - 249s.

7. Bowers T.K., Craddock P.R., Jacob H.S. Acquired granulocytes abnormality during drug allergic reactions. Possible role of complement activation. - Blood., 1977. - V.49. N 1.P.1-8.

8. Brostoff J., Carini C., Wraith D.G. Immunological evidence for IgE complexes following food challenge in atopics // Int.Arch.Allergy Appl.Immun., 1981. - V.66. - P.87-88.

9. Colomb M.G., Benza J.G. Role des immunoglobulines l'activation du complement.// Presse Med., 1983. - V.12.N 41. -P P.2577-2582.

10. Digeon M., Laver M., Riza J. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethilen glycol // J.Immunol.Method., 1987. - V.16. - P.165-183.

11. Djurup P., Kappelgard E., Staalskov P. et al. Determination of IgE-containing complexes in human sera. Evaluation of polyethileneglycol precipitation of monomeric and complex IgE. // Allergy. - 1984. - V.39. - P.395-406.

12. 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.

13. Guesdow J.L., Therry R.I.S., Avrameas. A single immunoenzymatic method for measuring IgE in human sera // Cli.exp. Immunol. - 1976. - V.25. N 1. - P.180-184.

14. Mannik M. Physicochemical and functional relationship of immune complexes // J.Invest.Dermatol., 1980, - V.74. N 5. - P.333-338.

15. Ratnoff W.D., Fearon D.T. The role of antibody in the activation of the alternative complement pathway // Springer Semin.Immunopath., 1983. - V.6. N 4. - P.361-371.

16. 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 Dermatovenereol. (Stockholm). - 1978. - V.58. - N 2. - P.117-120.

17. Stevens M.J., Bridts H.T. IgG - containing circulating immune complexes in patients with asthma and rhinitis // J.Allergy Clin. Immunol., 1987. - V.73. N 2. - P.276 - 282.