

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А.
ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГРЫМОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

ВЛИЯНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ТЕЧЕНИЕ БЦЖ-ВАКЦИННОГО
ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08

Педиатрия

14.03.09

Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., доцент Санакоева Людмила Павловна

д.м.н., профессор Четвертных Виктор Алексеевич

ПЕРМЬ - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Атопический дерматит у детей раннего возраста: эпидемиология, критерии диагностики, состояние иммунитета.....	11
1.2. Специфическая иммунопрофилактика туберкулеза на современном этапе	17
1.3. Иммунобиологическая реактивность детей после вакцинации БЦЖ ..	21
1.4. Использование методов нетрадиционной иммунологии при инфекционных процесса.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	54
ГЛАВА 4. МЕСТНАЯ КОЖНАЯ ПОСТПРИВИВОЧНАЯ РЕАКЦИЯ И ПОСТВАКЦИНАЛЬНАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	63
4.1 Местная кожная постпрививочная реакция в месте введения вакцины БЦЖ у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом	63
4.2. Туберкулиновая чувствительность по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с роаспространенным среднетяжелым атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ.....	68
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ У БЦЖ-ВАКЦИНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	72

Глава 6. ФОРМИРОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	77
6.1. Специфические изменения фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей с атопическим дерматитом в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ.....	78
6.2. Специфическая адгезивная способность лимфоцитов крови у детей с атопическим дерматитом в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ.....	87
6.3. Состояние специфического гуморального иммунитета у детей с АтД после вакцинации БЦЖ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	121
РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АЗ – аллергические заболевания
АТ – антитело
АтД – атопический дерматит
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ИАФ – индекс активности фагоцитоза
ИАФст – индекс активности фагоцитоза соотнесенный со стандартами
ИСФ – индекс специфического изменения фагоцитоза
ИСФзаг – индекс специфического изменения фагоцитоза в отношении антигенных объектов фагоцитоза
ИСФ эк - индекс специфического изменения фагоцитоза в отношении «комплексных» объектов фагоцитоза
ИСА – индекс специфической адгезии
ИСПО – индекс специфического расположения объектов
ИСТ – индекс специфического изменения титра
ЛПС - липополисахарид
ОФ – объект фагоцитоза
ПДАТ – противодизентерийные антитела
ПСХ – полисахарид
ПТАТ – противотуберкулезные антитела
ПТИ – противотуберкулезный иммунитет
РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
РОЛ – розеткообразующие лимфоциты
РСК – реакция связывания комплемента
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
РНГА – реакция непрямо́й гемагглютинации
РФ – Российская Федерация
ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов
ФЧ – фагоцитарное число
ЭД – эритроцитарный диагностикум
Эзаг – эритроциты барана, сенсibilизированные антигеном
Эзаг/диз - эритроциты барана, сенсibilизированные дизентерийным антигеном (Зонне)
Эзаг/туб - эритроциты барана, сенсibilизированные туберкулезным антигеном (фосфатидом)
Эк - эритроциты барана, сенсibilизированные комплексом АГ+АТ+ПСХ
Эк/диз - эритроциты барана, сенсibilизированные комплексом АГ+АТ+ПСХ шигелл Зонне
Эк/туб - эритроциты барана, сенсibilизированные комплексом АГ+АТ+ПСХ БЦЖ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время, в условиях современной неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу [4,6,7,8,9,28], сочетающейся с негативными тенденциями в состоянии здоровья детей [22,23,54,76,109], требуется серьезная коррекция системы противотуберкулезных мероприятий, в особенности касающихся профилактики. Одним из важных направлений специфической профилактики туберкулеза является вакцинация детей в первые дни жизни вакциной БЦЖ или БЦЖ-М [5,7,8,28,32,40,48,68,69,83,111,113,118]. До настоящего времени усиление мероприятий в этом направлении шло по пути увеличения охвата детей профилактическими прививками, который достиг оптимального уровня - 95,9-98% [4,5,6,7,8,68,70]. Но, несмотря на это значимого снижения инфицированности и заболеваемости туберкулезом детей дошкольного возраста не достигнуто [Росстат], что требует поиска причин сложившейся ситуации. Одной из возможных причин может быть неэффективность проводимой вакцинации из-за ухудшения состояния здоровья прививаемых детей и увеличения среди них числа лиц со сниженной противоинфекционной защитой [22,23,64,65,70,76]. Известно, что БЦЖ-вакцинный процесс имеет продолжительный период активности, и заболевания, возникшие на этом фоне, могут повлиять на становление противотуберкулезного иммунитета. Уровень адаптивного специфического иммунитета в силу многих моментов у таких детей не может обеспечить им надежную защиту [62,70,90]. Это касается, прежде всего, патологии, при которой отмечается снижение клеточно-опосредованного звена иммунитета, имеющего ведущее значение в защитных реакциях против микобактерий туберкулеза (МБТ) [25,54,64,65,69,70,83,87,90,104,109,113]. Атопический дерматит (АтД) является одним из них и в настоящее время занимает первое место по частоте среди аллергических заболеваний у детей [1,3,10,11,20,23,38,48,76,97,98,102,122,128,145]. Манифестация АтД у большинства детей наблюдается в первые месяцы жизни [19,20,79,97,98].

Влияние данной патологии на становление и развитие противотуберкулезного иммунитета (ПТИ) у вакцинированных детей не изучено. Имеются лишь единичные исследования, свидетельствующие об отсутствии отрицательного влияния вакцины БЦЖ на течение АтД [54,65].

До настоящего времени единственными критериями индивидуальной и популяционной эффективности проведенной БЦЖ-вакцинации у детей являются размер кожного знака на месте введения вакцины и туберкулиновые пробы [40,68,69,70,83,90]. Однако эти показатели не отражают истинной невосприимчивости к туберкулезной инфекции, особенно при отсутствии рубчика на месте введения БЦЖ, отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Имеются также трудности интерпретации результатов исследования чувствительности к туберкулину у детей с измененной (аллергической) реактивностью [18,21,26,27,28,50,51,74,104,]. При анализе вакцинального статуса эти критерии в отдаленные сроки после иммунизации БЦЖ ребенка утрачивают свое значение [40,47,68,69,70,83,95]. В Пермской государственной медицинской академии (ПГМА) коллективом ученых во главе с Заслуженным деятелем науки проф. В.Н.Каплиным был разработан комплекс оригинальных методов по выявлению специфических реакций клеток крови и антител. Высокая эффективность в индивидуальной оценке поствакцинальных событий была доказана на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса, а также при мониторинге за БЦЖ-вакцинным процессом у здоровых детей и детей с белково-энергетической недостаточностью [44,90]. Подобных исследований с использованием данного комплекса методов определения специфических антимикробных реакций, характеризующих функциональное состояние фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, у детей с АтД для контроля за течением БЦЖ-вакцинного процесса и становлением ПТИ не проводилось. Поиск новых технологий повышения эффективности иммунопрофилактики

туберкулеза у детей не возможен без знаний индивидуального состояния протективного ПТИ.

Цель исследования: выяснить особенности поствакцинального статуса у детей раннего возраста, страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом вакцинированных БЦЖ, используя комплекс методов, основанных на выявлении специфических реакций клеток крови и специфического антителообразования.

Задачи научного исследования:

1. Установить взаимосвязь манифестации распространенного среднетяжелого АтД у детей раннего возраста после иммунизации БЦЖ с течением БЦЖ-вакцинного процесса.
2. Исследовать особенности течения кожной прививочной реакции и поствакцинальной аллергии, состояние естественной противомикробной защиты у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД после вакцинации БЦЖ.
3. Определить активность БЦЖ-вакцинного процесса у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ, используя реакции, основанные на выявлении специфических изменений фагоцитарной активности лейкоцитов крови.
4. Исследовать активность синтеза противотуберкулезных антител у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД после БЦЖ-вакцинации.
5. Выявить особенности клеточного звена противотуберкулезного иммунитета у детей с распространенным среднетяжелым АтД в первые 3 года после иммунизации БЦЖ, используя исследование специфической адгезивной способности лимфоцитов крови.

Научная новизна. Впервые у детей с АтД проведено комплексное исследование по вакцинации БЦЖ, включающее оценку клинического

течения вакцинного процесса, состояния естественной противомикробной защиты и становления поствакцинального специфического иммунитета с использованием методов «нетрадиционной» инфекционной иммунологии: определения специфических изменений ФАЛ крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови и специфического антителообразования.

Впервые у детей раннего возраста с распространенным АтД средней степени тяжести установлены клинические особенности течения БЦЖ-вакцинного процесса. Определено, что активный БЦЖ-вакцинный процесс у 94,2% детей совпадает с манифестацией заболевания и характеризуется более поздним развитием кожной прививочной реакции, сопровождающейся более частым образованием пустулы в фазу инфильтрации, формированием через 1 год рубчика меньшего диаметра и развитием менее выраженной через 1 и 2 года, но сохраняющейся более длительное время, поствакцинальной аллергии.

Впервые установлены особенности формирования противотуберкулезного иммунитета у детей с распространенным среднетяжелым АтД, свидетельствующие о более длительной персистенции вакцинных штаммов БЦЖ в организме привитых детей, выявляемой по фагоцитарному тесту: через 3 года – у 66,7% детей, более выраженной активности вакцинного процесса на 1-м году и сохранением ее у 89% детей через 3 года после вакцинации. Адаптивный специфический иммунитет характеризовался меньшей напряженностью клеточного звена через 1 и 2 года после вакцинации и более выраженной и длительно сохраняющейся (до 2 лет у 1/3 детей) продукцией противотуберкулезных антител.

Практическая значимость. Метод индивидуальной количественной оценки иммунологической эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД после БЦЖ-вакцинации позволяет осуществлять контроль за становлением протективного ПТИ по показателям оценки специфической адгезивной

способности лимфоцитов крови (ИСА и ИСРО). Метод может применяться для оценки напряженности ПТИ (по ИСРО) в любой временной поствакцинальный период, особенно у детей при отсутствии кожного рубчика, отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а также отсутствии сведений о прививках БЦЖ, и затруднении интерпретации результатов туберкулиновой аллергии. Метод определения специфической адгезивной способности лимфоцитов крови позволяет выявить среди детей с АтД лиц с риском по туберкулезу (отсутствием напряженного ПТИ), перспективен для определения индивидуальных сроков I-ой ревакцинации против туберкулеза.

Полученные данные об особенностях течения кожной прививочной реакции и закономерностях развития поствакцинальной аллергии у детей с распространенным среднетяжелым АтД позволят педиатрам адекватно оценивать их поствакцинальный статус.

Положения, выносимые на защиту.

1. У детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД имеются особенности течения кожной постпрививочной реакции на месте введения вакцины БЦЖ. У детей с АтД БЦЖ - вакцинный процесс протекает часто на фоне недостаточности системы естественной противомикробной защиты и сопровождается развитием менее выраженной, но более длительно сохраняющейся поствакцинальной аллергии.
2. У детей с распространенным среднетяжелым АтД, вакцинированных против туберкулеза, циркуляция субстанций БЦЖ в крови, выявляемая фагоцитарным тестом, наблюдается чаще, сохраняется более длительно. Повышение фагоцитоза туберкулезного антигена, отражающего активность иммунного процесса, определяется у них на протяжении всего срока наблюдения, и через 3 года выявляется чаще, чем у здоровых детей.
3. Адаптивный противотуберкулезный иммунитет у детей с распространенным среднетяжелым АтД в первые 2 года после вакцинации БЦЖ характеризуется недостаточностью клеточного звена и низкой

степенью напряженности ПТИ, преобладанием в защитных реакциях специфического гуморального ответа.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Апробация работы и публикации.

Основные положения работы были обсуждены на научной сессии молодых ученых (Пермь 2009; 2012; 2013; 2014), межрегиональной конференции по вакцинопрофилактике (Пермь 2010), межрегиональной научной сессии молодых ученых (Пермь 2010).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 методические рекомендации ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера для слушателей факультета повышения квалификации, врачей общей практики, участковых педиатров (Пермь 2009 г.).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом академии по комплексной теме «Возрастные особенности детского организма в норме и патологии», государственная регистрация № 01.2.00709667.

Степень личного участия.

Автором проведены: анализ всей необходимой медицинской документации, клиническое обследование детей. Выполнены все специфические лабораторные исследования у детей (исследование ФАЛ крови, определение специфического изменения ФАЛ крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови, РНГА), статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Объем и структура работы.

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных

наблюдений, заключения, выводов, рекомендаций практическому здравоохранению и списка литературы, включающего 160 источников (из них 119 отечественных и 41 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 3 рисунками, 26 таблицами, 1 клиническим примером.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит у детей раннего возраста: эпидемиология, критерии диагностики, состояние иммунитета

В последнее десятилетие отмечается ухудшение состояния здоровья детей всех возрастных групп, особенно новорожденных и детей раннего возраста [33,35,36,37,154]. Данная негативная тенденция также прослеживается и в отношении аллергической патологии, которой по данным эпидемиологических исследований страдает до 25% детей и подростков [35]. Наиболее распространенными на сегодняшний день являются атопические болезни (аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма) [35]. По данным ВОЗ частота аллергических заболеваний (АЗ) в настоящее время занимает первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [33]. Отмечается возрастающая распространенность АтД в структуре аллергической патологии, который является важной медико-социальной проблемой в силу его высокой распространенности. В России на долю АтД у детей приходится 40-60% [3,10,12,16,19,20]. По результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC проведенного в 2000 году распространенность АтД в различных регионах РФ колеблется от 6,2 до 15,5%. Повторные исследования (через 5 лет) распространенности АтД в детской популяции РФ в рамках этой программы демонстрируют увеличение данного показателя в 1,9 раза [99]. По данным Ревякиной В.А. с соавт. (2006 г.), в РФ распространенность АтД у детей варьирует от 10% до 28%.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенным в России и за рубежом, ежегодно наблюдается рост распространенности АТД среди детей [19,20,122,145,150].

АТД - это аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, приводящие к повреждению всех слоев эпидермиса и клинически характеризующееся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к хроническому течению [1,10,12,15,16,19,98]. Это мультифакториальный дерматоз, характеризующийся ранним началом с наследственной предрасположенностью, развивающийся у 80-85% детей на первом году жизни и характеризующийся дисфункцией иммунной системы. В последние годы значительно изменился патоморфоз заболевания: отмечается более ранняя манифестация заболевания (в 47% на первом месяце жизни), более тяжелое течение АТД с формированием хронических форм и вовлечением в процесс поражения респираторной системы [19,20,98,122,146,150,151]. Ведущая роль в развитии АТД у детей принадлежит эндогенным факторам (наследственность, атопия, гиперреактивность кожи), которые в сочетании с различными экзогенными факторами (ранний перевод на искусственное вскармливание молочными смесями или коровьим молоком, воздействие пищевых аллергенов, микроорганизмов, стресса и т.п.) приводят к клинической манифестации заболевания [19,20,30,38,58]. Наибольший риск развития АТД имеют дети, в семье которых оба родителя страдают каким-либо аллергическим заболеванием. Он меньше в случае аллергического заболевания только матери, или отца [19,20,98]. В реализации наследственной предрасположенности не последнюю роль играет патологическое течение беременности и родов, высокая антигенная нагрузка на плод, нарушение питания матери во время беременности и кормления грудью, раннее искусственное вскармливание, введение продуктов прикорма, не соответствующих возрасту. Также имеет значение наличие различной

патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно дисбактериозов [96,97,98]. У большинства детей первых лет жизни АтД является следствием пищевой сенсibilизации. Наибольшая распространенность в популяции детей раннего возраста имеет аллергия к белкам коровьего молока (БКМ), в 60% случаев к казеину [1, 10,11,12,16,19]. Несмотря на несомненные преимущества грудного вскармливания, в последние годы отмечается тенденция к росту частоты АтД среди детей, находящихся на грудном вскармливании (у 10-12% детей) [19,20,98]. Установлено, что причиной АтД у таких детей являются содержащиеся в материнском молоке пищевые аллергены и цитокины, поступающие в него при злоупотреблении матерью продуктами, обладающими выраженной сенсibilизирующей активностью[19,20,98].

Развитие atopических болезней, в том числе и АтД происходит вследствие дисрегуляции и дисбаланса врожденного и адаптивного иммунного ответа, который нарушается в результате имеющихся генетических и средовых факторов, являющихся определяющими в развитии аллергической патологии [56,84]. В настоящее время в патогенезе АтД ведущей теорией является триединство ведущих механизмов: наследственная предрасположенность к atopии, нарушение эпидермального кожного барьера, каскад иммунных реакций с реализацией аллергического воспаления в коже [19,20,97,98]. В основе иммунного механизма лежит преобладание роли Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса [19,96,97,98]. Как установлено Raap U., Weibmantel S., Gehring M. Etal. антигены, связываясь с высокоафинными рецепторами IgE на поверхности клеток Лангерганса, активируют Т-хелперы, что приводит к дифференцировке Th0 в Th-2, выделению ими IL-4, IL-5, IL-13, стимуляции В-лимфоцитов и гиперпродукции IgE. Эти цитокины в острый период подавляют продукцию интерферона-гамма и соответственно дифференцировку Т-лимфоцитов в Th-1, направляя ее в Th-2. IL-4 и IL-5 в свою очередь, способствуют переключению В-клеток на повышенный синтез IgE. Как установлено,

клетки Лангерганса – это основные клетки, отвечающие за IgE-опосредованное накопление антигенов в коже и их презентацию Т-лимфоцитам. Количество этих клеток в коже больных АтД больше, чем у здоровых [19,20,98,125,132,133]. Действие цитокинов (IL-4 и IL-9) вызывает острое воспаление в коже, уменьшение продукции филагрина, контролирующего целостность кожного барьера. Нарушение эпидермального барьера приводит к активации Th-17, повышенной продукции IL-17, отвечающего за хронизацию аллергического воспаления в коже за счет повышения синтеза IgE и развития эозинофилии [19,98,132,133]. Эти иммунологические нарушения лежат в основе изменения иммунологической реактивности кожи, проявляющиеся клинически выраженным зудом, возрастной морфологией высыпаний, типичной локализацией, возрастной стадийностью и хроническим течением [101]. В течении АтД принято выделять три стадии, которые могут последовательно переходить одна в другую [10,14,15,16,].

У детей в возрасте до 2-х лет развивается младенческая стадия, для которой характерно наличие выраженной экссудации и мокнутия. Первичные элементы морфологически характеризуются эритемоотечными и эритемосквамозными очагами, папуло-везикулами, мокнутием и образованием корок. Наиболее часто они локализуются на лице за исключением носогубного треугольника. Также могут локализоваться на наружной поверхности верхних и нижних конечностей, локтевых и подколенных ямках, запястьях, туловище, ягодицах [10,12,14,15,101]. У детей от 2 до 13 лет формируется детская стадия, которая может следовать за младенческой без перерыва и продолжается обычно до подросткового возраста. Экссудативные очаги становятся менее выраженными, отмечается гиперемия кожи, выраженная сухость и подчеркнутый кожный рисунок, утолщение и гиперкератоз, складчатый характер поражений с локализацией в локтевых, подколенных, ягодичных складках, сгибательных поверхностях локтевых и лучезапястных суставов, тыльной поверхности шеи, кистей, стоп

[1,10,12,14,15,101]. При оценке степени тяжести АтД учитываются интенсивность кожных высыпаний и зуда, распространенность процесса, размеры лимфатических узлов, частота обострений в течение года, продолжительность ремиссии [14,15,16,101]. В зависимости от этого выделяют легкое течение АтД, средней тяжести и тяжелое течение АтД. Для среднетяжелого АтД характерно распространенное поражение кожных покровов (5-50% поверхности), умеренный или сильный кожный зуд, выраженные воспалительные изменения кожи, частота обострений - 3-4 раза в год. В период ремиссии отмечается исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания. Она может быть различной по продолжительности (несколько недель или месяцев до 5-7 лет и более) в зависимости от тяжести течения заболевания.

Так же известно, что у детей со среднетяжелым и тяжелым АтД, имеются клинические признаки иммунной недостаточности, о чем свидетельствуют частые ОРВИ, наличие хронических очагов инфекции, возникновение вторичного инфицирования кожи, нарушение микробиоты кишечника [16,66,96,101,125,160]. При иммунологическом исследовании у детей с АтД обнаруживаются признаки функциональной недостаточности иммунной системы в виде снижения секреторных Ig A, снижения уровней Ig A и IgG в сыворотке крови, а также снижение фагоцитарной активности лейкоцитов крови (ФАЛ) [66]. Способность лейкоцитов к фагоцитозу лежит в основе неспецифической клеточной защиты. Наибольшей способностью к фагоцитозу обладают нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки и тканевые макрофаги. Начало фагоцитоза индуцируется опсонинами (иммуноглобулинами), обеспечивающими связь бактерии с макрофагом через Fab и Fc-рецепторы, то есть являются посредниками между объектом фагоцитоза и фагоцитом [29,31,35,60,84].

Диагностика АтД осуществляется согласно национальным (согласительным) документам, являющихся результатам коллективного труда педиатров. В предложенном диагностическом алгоритме выделяют

главные и дополнительные критерии [101]. Для постановки диагноза АтД необходимо наличие трех и более главных и трех и более дополнительных признаков [14,15,16,101]. Для практического врача принципиально важным является то, что для постановки диагноза АтД достаточно клинических параметров заболевания. Аллергологические и другие виды клинико-лабораторных исследований имеют вспомогательное значение [14,15,16] и необходимы для установления конкретных для данного больного причиннозначимых аллергенов, с воздействием которых связано возникновение заболевания и его последующих обострений. Для этой цели применяют специфические методы диагностики АтД, к которым относятся кожные пробы, лабораторные методы исследований *in vitro* и провокационные пробы [10,12,14,15,16,101].

Таким образом, исходя из описанных выше изменений состояния клеточного иммунитета, имеющих у детей со среднетяжелым АтД, данные пациенты представляют собой группу повышенного риска по заболеванию туберкулезом [28,85]. Как известно, главная роль в обеспечении резистентности к туберкулезу принадлежит специфическому клеточному иммунитету (А.С. Позднякова, 2010). Поэтому специфическая иммунопрофилактика туберкулеза у этих детей в существующих неблагоприятных эпидемических условиях по данному заболеванию, имеет большое значение. Однако, в связи с особенностями реактивности и имеющимися нарушениями системы противомикробной защиты у детей с АтД остаются неизученными реакции иммунной системы на введение вакцины БЦЖ и неизвестен уровень адаптивного ПТИ, инициируемый этой вакциной, в первые 3 года после иммунизации.

1.2. Специфическая иммунопрофилактика туберкулеза на современном этапе

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации (РФ) с 1991 года остается напряженной, несмотря на некоторую стабилизацию в последние годы [4,6,7,8,28,32,69,70,91]. В Пермском крае (ПК) ситуация также остается неблагоприятной, отмечается рост всех эпидемиологических показателей детского туберкулеза с 1991 года, особенно в возрасте 3 -6 лет [118]. Ежегодно в России инфицируются микобактериями туберкулеза (МБТ) 280-290 тыс. детей и подростков [4,6,7,8]. В 2013 году заболеваемость туберкулезом в РФ среди детей 0-14 лет сохраняется на высоких цифрах и составляет 14,5 на 100 тыс. детского населения (Росстат, 2013). Среди заболевших туберкулезом в данной группе преобладали дети 7-14 лет (51,8%) и дети 3-6 лет (35,4%). С 2013 года отмечается также возрастание доли больных туберкулезом детей от 0 до 2 лет и с 2009 г. - 7-14 лет (Росстат, 2013). Пермский край относится к территориям с наибольшей пораженностью туберкулезом постоянного населения и заболеваемость туберкулезом детей не имеет тенденции к снижению.

В связи с ухудшением ситуации по туберкулезу в РФ был принят Федеральный закон №77-ФЗ от 18 июня 2001 г., в котором наряду с другими мероприятиями по противотуберкулезной профилактике ведущее место занимает специфическая иммунопрофилактика. В РФ она проводится согласно двум приказам МЗ РФ и возложена на врачей-педиатров общей лечебной сети [77]. Для иммунопрофилактики применяется вакцина БЦЖ и БЦЖ-М. Штамм БЦЖ, полученный проф. Л.А. Тарасевичем для нашей страны в 1925 году, до настоящего времени остается стабильным по своим биологическим свойствам, характеризуется высокой иммуногенностью и невысокой реактогенностью [40,68,69,83]. Одна прививочная доза содержит от 500 тыс. до 1,5млн. жизнеспособных

бактерий [77], которые, размножаясь в организме привитого, приводят к развитию длительного специфического иммунитета к туберкулезу [40,47,69]. В связи с ухудшением эпидемической ситуации по туберкулезу в РФ с 1993 года были предприняты меры по оптимизации специфической иммунопрофилактики туберкулеза. Они заключались в увеличении охвата противотуберкулезной вакцинацией новорожденных детей и детей с различной соматической патологией за счет сокращения сроков и уменьшения противопоказаний к прививке БЦЖ и расширения показаний к использованию вакцины БЦЖ-М. Однако значительного снижения заболевания туберкулезом детей не произошло, несмотря на высокий охват детей первичной вакцинацией БЦЖ, достигшей в 2012 году 97% [4,6,7,8].

Многолетний опыт применения вакцины БЦЖ показал ее огромную роль в защите детей от тяжелых, генерализованных форм туберкулеза и снижении смертности от него [8,77]. Однако вакцина не всегда способна предотвратить развитие заболевания даже у привитых детей. По данным литературы среди заболевших туберкулезом детей охват вакцинацией также высок - 94- 97,5% %, и 98% из них имеют рубчик оптимальных размеров [8,70]. Возможно одной из причин низкой иммунологической эффективности вакцинации, не обеспечивающей адекватной защиты от туберкулеза, является увеличение в общей детской популяции доли иммунокомпроментированных лиц, что не может не отразиться на становлении протективного ПТИ. Учитывая вышеописанное, некоторые авторы высказывают мнение о нецелесообразности сокращения медицинских противопоказаний к вакцинации БЦЖ новорожденных, уменьшения сроков временных медицинских отводов от прививки, аргументируя это тем, что только здоровый ребенок может адекватно ответить на введение живой вакцины БЦЖ и выработать эффективную защиту против микобактерий туберкулеза [70,90].

Другим направлением повышения иммунологической эффективности вакцинации БЦЖ может стать положительный опыт, полученный при

вакцинации детей против других инфекций, защитный эффект иммунизации которых контролируется по титрам специфических антител [62,64]. Но в отношении иммунопрофилактики туберкулеза у детей такая практика отсутствует, хотя в экспериментальных условиях доказана низкая эффективность противотуберкулезной вакцинации при недостаточности клеточного звена иммунитета и повышение ее при иммунопротекции [90]. У детей до настоящего времени единственными критериями индивидуальной и популяционной эффективности проведенной БЦЖ-вакцинации являются размер кожного знака на месте введения БЦЖ и туберкулиновые пробы [40,69,70]. Однако эти показатели не отражают истинной невосприимчивости к туберкулезной инфекции, особенно при отсутствии рубчика на месте введения БЦЖ, отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, затруднения интерпретации результатов исследования чувствительности к туберкулину, особенно у детей с аллергопатологией [21,26,27,34,47,50,51]. На интенсивность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л влияют и неспецифические факторы: степень естественной сопротивляемости организма, функциональное состояние нейроэндокринной системы, внешние условия жизни. Повышают чувствительность к туберкулину грипп, вирусный гепатит, ожирение, вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка. Приводят к снижению интенсивности пробы Манту детские инфекционные болезни, инфекционный мононуклеоз, новообразования, прием глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, антигистаминных препаратов, лихорадка, белковое голодание и авитаминоз [118]. В отдаленные сроки после введения БЦЖ при анализе вакцинального статуса ребенка размер кожного знака и чувствительность к туберкулину вообще утрачивают свое значение [7,8,34,47,69,73,83]. В 1996-2006гг. в ПГМА для индивидуальной оценки иммунологической эффективности вакцинации БЦЖ у детей был разработан и впервые опробирован в экспериментальных и клинических исследованиях комплекс оригинальных иммунологических специфических реакций. Было показано, что на становление и формирование адаптивного ПТИ влияет

состояние здоровья вакцинированных детей [90]. В работе Л.П. Санакоевой (2007 г.) доказано, что у детей с гипотрофией имеются отклонения от физиологического механизма формирования ПТИ: бактериемия выявлялась, по сравнению со здоровыми детьми, в 2,8 раза чаще и была более выраженной и продолжительной. Специфический клеточный иммунный ответ на вакцинацию БЦЖ определялся реже и был менее выраженным. Напряженный ПТИ у детей с гипотрофией формировался позднее (через 5-9 мес.) и сохранялся только у 25% детей через 2 года после введения БЦЖ. В механизме ПТИ у этих детей преобладал хорошо выраженный специфический гуморальный ответ. Исследований по формированию адаптивного ПТИ у детей с другой хронической патологией, в том числе и АтД не проводилось.

Таким образом, специфическая иммунопрофилактика туберкулеза имеет неоспоримое значение в снижении заболеваемости и смертности детей от туберкулеза, тем не менее, в сложившихся неблагоприятных эпидемических условиях нужен поиск новых путей оптимизации подхода к вакцинации детей с измененной иммунологической реактивностью. Для решения вопроса определения степени риска инфицирования микобактериями туберкулеза, возможной иммунопротекции и определения индивидуальных сроков ревакцинации этих детей, необходимы знания о состоянии у них адаптивного поствакцинального противотуберкулезного иммунитета. Следует констатировать, что в отечественной литературе отсутствуют работы по иммунологическому контролю за состоянием ПТИ после вакцинации БЦЖ у детей страдающих АтД.

1.3. Иммунобиологическая реактивность детей после вакцинации БЦЖ

Многочисленные работы по изучению БЦЖ-вакцинации у детей, иммунизированных внутрикожным методом в периоде новорожденности, относятся ко второй половине XX века. Вопросы вакцинации изучала А.А. Ефимова в 60-е годы, противотуберкулезную ревакцинацию – Л.А. Митинская в 70-е годы XX века. Первые исследования по всестороннему изучению отечественных штаммов БЦЖ позволили сделать вывод о выраженных иммуногенных свойствах вакцины, об отсутствии патологических изменений в организме экспериментальных животных, а также об обратимости и доброкачественном характере изменений (В.А. Любарский, 1926-1933; Л.А. Тарасевич, 1927; М.М. Цехновицер, 1926-1929; А.И. Тогунова, 1924-1933). Большой вклад в экспериментальное изучение действия внутрикожного введения советского субштамма БЦЖ внесли В.И. Белецкий (1952), Л.И. Нахимсон (1953); О.М. Бурькова (1955), А.М. Розенберг (1958), А.И. Тогунова (1962), Л.А. Митинская (1965), В.И. Пузик (1966), Т.Б. Яблокова (1969), М.М. Авербах (1970), В.И. Литвинов (1970, 1974), А.М. Мороз (1972) и др. Полученные данные способствовали быстрому внедрению в клиническую практику внутрикожного способа введения вакцины БЦЖ и всестороннему изучению действия вакцины на организм вакцинированных детей.

Введение вакцины БЦЖ в организм сопровождается развитием местной кожной и общей иммунной реакциями [40,47,53,69]. Динамика морфологических изменений в коже в месте введения вакцины в главных чертах отражает динамику иммуноморфологических изменений в органах иммунной системы (лимфатических узлах, печени, селезенке, легких и др.), а факт заживления изменений на месте прививки свидетельствует, в основном, о закончившихся процессах иммуногенеза при наступившей иммунологической перестройке организма (А.И. Тогунова 1955 г., Л.А. Митинская 1969). Поэтому визуальная оценка кожной реакции и размер

поствакцинного рубчика используются по настоящее время как критерий эффективности проведенной иммунизации только на протяжении первого года жизни после иммунизации [68,69]. В дальнейшем, с увеличением поствакцинального срока, такая взаимосвязь теряется. [68,69]. Характер и степень интенсивности местной реакции зависят в значительной мере от свойств препарата вакцины, возраста прививаемого, реактивности организма ребенка, а также применяемой дозы вакцины [40]. Контроль за течением местной кожной реакции с оценкой ее в декретированные сроки возложен на педиатров общей лечебной сети. Местная реакция у здоровых вакцинированных детей на месте внутрикожного введения вакцины появляется через 4-6 недель в виде инфильтрата диаметром 5-8 мм с небольшим узелком в центре (экссудативно-инфильтративная стадия). В некоторых случаях узелок становится более выпуклым и появляется пустула с серозно-гнойным отделяемым, размером не более 4-7 мм, которая затем покрывается корочкой. Корочка через несколько недель отпадает, остается вдавление, которое постепенно бледнеет и через 3-4 месяца образуется рубчик (стадия фиброза) [40]. Поствакцинный рубчик может сохраняться на протяжении длительного времени. С увеличением поствакцинального срока количество детей, имеющих рубчики, уменьшается [40,69]. Эффективно привитыми считаются дети с диаметром рубчика не менее 4 мм через 1 год после вакцинации БЦЖ [26,27,28]. Об эффективно проведенной вакцинации свидетельствует наличие через 1 год рубчика у 90-95% вакцинированных детей. При этом, чем он более выражен, тем выше эффективность по индексу защиты [68,69]. В то же время имеются данные, утверждающие, что размер рубчика определяется реактивностью иммунизированных детей, определяющей индивидуальные особенности формирования местной прививочной реакции (Н.А. Гуляева 1999 г., О.И. Король 1999 г.). Исследований течения местной кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ у детей с АтД не проводилось. Однако знания об особенностях течения кожной прививочной реакции у детей с АтД нужны для своевременного

выявления осложнений вакцинации и определения среди вакцинированных детей лиц с риском развития туберкулеза.

Помимо оценки местной кожной реакции, об эффективности БЦЖ-вакцинации свидетельствует развитие специфической аллергической перестройки организма, которую можно определить с помощью доступных туберкулиновых проб [77]. Туберкулин - специфический для микобактерий белок, который при внутрикожном введении способен вызывать местную реакцию только у людей, предварительно сенсibilизированных МБТ (инфекционная аллергия) или вакциной БЦЖ (поствакцинальная аллергия – ПВА). С 1970 года в общей педиатрической сети всем детям ежегодно, начиная с возраста одного года и до 7 лет, с целью раннего выявления туберкулезной инфекции (метод массовой туберкулинодиагностики) и отбора детей для ревакцинации БЦЖ проводится проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л[77]. Эта же проба у вакцинированных против туберкулеза детей, но неинфицированных МБТ, при положительных и сомнительных результатах отражает ПВА. Развитие аллергии к туберкулину связано с формированием специфического иммунитета. В условиях эксперимента доказано, что эта связь тем теснее, чем она ближе к моменту вакцинации, поэтому реакции, которые выявляют состояние кожной сенсibilизации к туберкулину, в отдаленные сроки после вакцинации не могут использоваться для прямой оценки напряженности ПТИ [4,5,6,7,40, 68,69]. Туберкулиновая местная реакция – это специфическая клеточная реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Проявляется она появлением инфильтрата, который патоморфологически характеризуется отеком всех слоев кожи с моноклеарной и гистиоцитарной реакцией. Реакции ГЗТ выявляются только в сенсibilизированном организме, то есть чувствительном к данному агенту (туберкулину). В её основе лежит специфическое иммунное воспаление, развивающееся при участии неспецифических клеток (макрофагов), активированных в сенсibilизированном организме специфическими Т-хелперами. В результате контакта Th с антигенпрезентирующими клетками,

первые начинают синтезировать цитокины, активирующие макрофаги. Макрофаги в свою очередь, активируют реакции респираторного взрыва и дегрануляции тучных клеток, выделяют NO^- и его метаболиты, что приводит к развитию локального воспаления в виде формирования ограниченной плотной припухлости в месте введения гаптена (туберкулина). В результате деятельности макрофагов активируются Th-клетки, специфически распознающие этот антиген. Специфический иммунный ответ появляется после взаимодействия Т-хелпера с антигенпрезентирующей клеткой, на поверхности которой присутствует антиген, связанный с молекулой МНС II класса [26,27,34,]. Изучается также участие в развитии РГЗТ дендритных клеток, которые при постановке туберкулиновых проб, имеют, возможно, основное значение [107,127,143]. Появление кожной реакции на туберкулин находится в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента вакцинации (А.А. Ефимова 1968 г., Ю.Ю. Лаан 1963 г., С.Г. Ростомашвили 1974 г., С.А. Кшановский 1964 г.) и в меньшей степени - от дозы и препарата вакцины, примененного для внутрикожного введения. По пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Лвстречается 3 варианта реакции: отрицательная (отсутствие папулы и гиперемии, уколочная реакция); сомнительная (инфильтрат, размером 2-4 мм, или только гиперемия); положительная (инфильтрат 5мм и более). Положительная реакция на туберкулин оценивается также по ее интенсивности. Различают слабopоложительную реакцию (инфильтрат от 5 до 9 мм), средней интенсивности (папула от 10 до 14 мм), выраженную реакцию (папула 15-16 мм) и гиперэргическую (папула 17 мм и более, наличие везикуло-некроза, лимфангоита)[77]. Вариант реакции зависит от особенностей системы иммунитета ребенка и отражает разную специфическую функциональную активность иммунокомпетентных клеток, сенсibilизированных к туберкулину, как в результате вакцинации БЦЖ, так и инфицировании МБТ. Большинство исследователей считают показателем иммунизирующей активности вакцины БЦЖ интенсивность ПВА в первые 12 месяцев после прививки, так как, по их мнению, она является показателем

иммунизирующей активности вакцины БЦЖ (Guld 1957; Takahara 1961; WHO 1955, 1963). Для определения сроков ревакцинации имеет значение процент лиц, реагирующих на туберкулин. Угасание ПВА у значительного числа вакцинированных детей свидетельствует об угасании ПТИ и служит критерием для установления сроков ревакцинации (Митинская Л.А. 1960-70 г.г.). Наибольшее количество работ, посвященных изучению ПВА, относится ко второй половине XX века. В 70-е годы авторы, изучавшие проблему ПВА, отмечали меньшую долю вакцинированных детей, реагирующих на туберкулин по пробе Манту с 2 ТЕ (В.А. Аксенова 1995, Л.А. Митинская 1969). Наблюдения за характером туберкулиновой чувствительности у детей после вакцинации БЦЖ в последние десятилетия, указывают на повышение чувствительности к туберкулину у детей по сравнению с предыдущими годами (Т.П. Маслаускене 1997, Е.М. Гусева 2001, И.А. Сиренко 2004). Многие исследователи объясняют это влиянием на чувствительность к туберкулину различных неспецифических факторов [26,34,91]. Появление высокого процента БЦЖ-вакцинированных детей с ПВА, выявляемой пробой Манту с 2 ТЕ, позволяет использовать данную пробу для оценки эффективности проведенной вакцинации. Изучению закономерностей формирования ПВА у здоровых БЦЖ-вакцинированных детей были посвящены работы, проведенные во второй половине XX века многочисленными авторами (А.А. Ефимова, И.Ю. Лаан, С.Г. Ростомашвилли, Л.Ф. Буренкова, А.В. Козлова, О.Д. Николаева, В.А. Аксенова, Л.А. Митинская и др.). Исследования, проведенные в начале этого века [69,70,90] показали, что наибольшее количество положительных реакций (у 2/3 детей) определяется через 1 и 2 года после вакцинации БЦЖ. Установлено, что чем выраженнее ПВА через 1 год после БЦЖ-вакцинации, тем длительнее она сохраняется. Доля детей с отрицательной пробой Манту возрастает по мере увеличения срока после вакцинации, и особенно часто через 3 года (З.В. Давыдова 1971; А.А. Ефимова. 1968; Л.А. Митинская 1975). Установлено, что корреляция между интенсивностью ПВА и

выраженностью кожной реакции на месте введения БЦЖ существует только в определенных пределах: возникновение интенсивных реакций с инфильтратом в диаметре 10 мм и более, с образованием пустул не приводило к развитию более выраженной ПВА[69]. Показано, что у детей с рубчиком до 3 мм, чувствительность к туберкулину не отличалась от детей, не имевших рубчика (О.Д. Николаева 1988).

Закономерности ПВА у детей с различной хронической патологией мало изучены[90]. Данные о ПВА у пациентов с АтД противоречивы [21,26,27,50,51,15,123,144,148]. Одни авторы указывают на меньшую выраженность туберкулиновых проб у пациентов с atopическими заболеваниями[18,26,27,50,51], что подтверждается в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2012 г.». Другие авторы приводят противоположные данные, указывающие на то, что наличие аллергической патологии у детей повышает туберкулиновую чувствительность [21]. Это же утверждается и в научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика, 2002 год». Поэтому вследствие отсутствия единого мнения о развитии ПВА у детей с АтД после вакцинации БЦЖ, изучение данного вопроса является актуальным.

Об иммунологической перестройке организма после вакцинации БЦЖ свидетельствуют некоторые специфические реакции иммунной системы, но динамика их в поствакцинальный период у детей мало изучена. В настоящее время известно большое количество проведенных классических иммунологических реакций, которые применялись в модели противотуберкулезной вакцинации в условиях эксперимента (М.М. Авербах (1970), В.И. Литвинов (1970, 1974), Л.А. Митинская (1965), А.М. Мороз (1972), В.И. Пузик (1966), Т.Б. Яблокова (1969)). Изучением целого ряда комплекса специфических и неспецифических реакций занималось большое количество как отечественных, так и зарубежных ученых. Для этого использовались РСК, РНГА, РБТЛ, РТМЛ, ФАЛ с использованием

неспецифических объектов фагоцитоза. Было показано, что БЦЖ-вакцинный процесс сопровождается определенной динамикой изменения иммунологической реактивности, показатели которой коррелируют с морфологическими проявлениями данного процесса (В.И. Литвинов 1971, А.А. Ефимова 1968). Наиболее ранними и многочисленными являются исследования по определению специфических АТ в сыворотке крови, характеризующих гуморальный ответ на вакцину БЦЖ. Роль специфических АТ, взаимодействующих с целым рядом компонентов микобактерий, в противотуберкулезном иммунитете до настоящего времени окончательно не выяснена (М.М. Авербах 1970, В.И. Литвинов 1970, Г.С. Кан 1970). Выявлено, что появление и увеличение специфических ПТАТ после вакцинации БЦЖ связано с бактериемией, антигенемией и зависит от генетически детерминированной способности к синтезу АТ, действия различных субпопуляций Т-лимфоцитов, связывания антигена в иммунные комплексы и от того, к каким антигенам, определяются АТ. Было показано, что специфические АТ способствуют оптимизации фагоцитоза через эффект опсонизации, участвуя тем самым в элиминации микробов. Динамика синтеза противотуберкулезных антител (ПТАТ) хорошо изучена в эксперименте (М.М. Авербах 1970, В.И. Литвинов 1970, Н.Н. Каплин 1977, А.К. Абрамовская 1981), а также у детей после вакцинации БЦЖ в исследованиях отечественных ученых, проведенных в 60-70 годы прошлого столетия с использованием различных методов индикации АТ (Н.А. Доготарь 1970, А.А. Ефимова 1966, Л.К. Фазлеева 1973). При этом полученные результаты при исследовании АТ-образования зависели от выбранных серологических методов, специфичность и чувствительность которых, а также используемые реагенты имели различия. В большинстве исследований использовались РСК и РНГА. ПТАТ в РСК появлялись через 5 - 6 - 8 недель после вакцинации, определялись до 5 - 8 месяцев (М.Г. Вьяскова 1966, Н.А. Доготарь 1970, Л.К. Фазлеева 1975). Титр ПТАТ достигал максимальных значений с 3 до 4 месяцев (М.Г. Вьяскова 1966). Продукция ПТАТ

коррелировала с активностью иммунологических реакций в коже и в органах. На модели экспериментального БЦЖ-вакцинного процесса доказана обратная зависимость гуморального и клеточного звеньев специфического адаптивного иммунитета. [90]. При исследовании специфического антителообразования у здоровых детей с помощью РНГА ПТАТ выявлялись у 78,5% детей в период от 1 месяца до 5 месяцев с максимальным титром 1:64 через 8-10 недель после вакцинации (Л.К. Фазлеева 1975). С появлением метода ИФА, за рубежом были проведены исследования ПТАТ у детей после вакцинации с использованием различных антигенов (АГ). Не обнаружено никакой разницы в среднем уровне ПТАТ у детей с положительными и отрицательными результатами туберкулиновых проб [68,69]. При проведении ревакцинации БЦЖ показано, что титр ПТАТ (ИФА) изменяется параллельно интенсивности морфологических изменений на месте прививки и отражает интенсивность вакцинного процесса [69]. В то же время результаты наших поисков в доступной литературе не обнаружили публикаций, в которых бы исследовалось специфическое антителообразование после вакцинации БЦЖ у детей с АтД.

В настоящее время доказано, что при первичном иммунном ответе на введение вакцины БЦЖ мобилизуются Т - и В - системы иммунитета. Ведущая роль в контроле иммунного ответа принадлежит Т-лимфоцитам ($CD4^+$ и $CD8^+$), которые, активируя макрофаги, в последующем регулируют процесс фагоцитоза и лизиса микобактерий. Уровень противотуберкулезного клеточного иммунитета определяет результат взаимодействия макрофагов и микобактерий [26,28,33,69,70]. В связи с этим изучение реакций специфического клеточного иммунитета с использованием методов *in vitro*, более объективно отражает функциональную готовность и способность иммунной системы ребенка противостоять заражению МБТ. Для этой цели были предложены две реакции: РТМЛ и РБТЛ с ППД, с использованием которых в экспериментальных условиях были установлены основные закономерности становления ПТИ после вакцинации БЦЖ (Д.К. Новиков

1976). Показано, что РБТЛ, отражая напряженность специфического адаптивного иммунитета, выявляла специфическую реакцию у вакцинированных животных через 2 месяца, которая сохранялась стабильно на протяжении 1-го года после вакцинации (М.А. Авербах 1975). Наиболее высокие показатели РБТЛ обнаруживались на высоте вакцинного эффекта через 2-4 месяца после введения вакцины (М.А. Авербах 1970). В других исследованиях было показано, что специфическая реакция по РБТЛ совпадала с появлением реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) и повышением продукции противотуберкулезных АТ, выявляемых методом ИФА [68]. Однако работ по изучению использования РБТЛ на туберкулин у детей после вакцинации БЦЖ в динамике в доступной литературе нами не найдено. Реакция ТМЛ, основанная на феномене подавления миграции лейкоцитов фактором, который выделяют сенсibilизированные лимфоциты при взаимодействии с туберкулином, отражает активность вакцинального процесса. В эксперименте реакция выявлялась через 1 неделю, максимально была выражена через 3 недели, а на высоте иммунного ответа - через 2-2,5 месяца после вакцинации не определялась (В.И. Литвинов 1971). Не было выявлено корреляционной связи между показателями РБТЛ и РТМЛ. При изучении РТМЛ у детей специфическая реакция у большинства выявлялась через 2 недели после вакцинации БЦЖ, достигая максимальной выраженности через 1 месяц, и исчезала через 6 месяцев (А.С. Борзенко 1983). Показано, что ее частота не зависела от возраста детей в момент вакцинации БЦЖ и наличия поствакцинного рубчика (RaniS.H. et al., 1998).

К реакциям, характеризующих состояние специфического иммунитета, относится также реакция цитотоксического действия лимфоцитов на клеточные мишени. Цитотоксический эффект лимфоцитов на макрофаги (АТ-зависимую цитотоксичность) исследовали только в эксперименте (В.И. Литвинов 1971). Было установлено, что лимфоциты могут разрушать макрофаги, содержащие туберкулезный АГ, причем цитотоксический эффект

лимфоцитов вакцинированных животных, выше чем лимфоцитов инфицированных животных. Выраженность данной реакции коррелировала с напряженностью ПТИ. Действие сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени усиливало также их функциональную активность (в частности ФАЛ), не вызывая гибели макрофагов, но вызывая гибель микобактерий (В.И. Литвинов 1971). При изучении взаимосвязи показателей клеточных реакций было показано, что цитотоксический эффект лимфоцитов и РБТЛ в определенной степени были параллельны по динамике, а РТМЛ имела обратную динамику. Было установлено, что две первые реакции (РТМЛ и РБТЛ) в наибольшей степени выражены при наличии напряженного иммунитета. Эти реакции (РТМЛ и РБТЛ) сохранялись дольше, чем обнаруживались противотуберкулезные АТ в крови (В.И. Литвинов 1971).

Таким образом, в клинических условиях формирование ПТИ после вакцинации БЦЖ с применением клеточных иммунологических методов изучено недостаточно (А.С. Борзенко 1983, Д.К. Новиков 1976, Pabst, Grace, Godel). Описанные клеточные реакции не нашли применения в клинической практике, так как для их выполнения требуется использование большого количества крови, они технически трудоемки, индивидуальная оценка их результатов не стандартизована. При этом у детей с АтД формирование ПТИ после БЦЖ-вакцинации с использованием клеточных иммунологических реакций не проводилось.

Существуют определенные критерии, на основе которых принято судить об эффективности вакцинации и напряженности противотуберкулезного иммунитета. Основным критерий эффективности вакцины БЦЖ - это способность организма сопротивляться заражению вирулентными микобактериями туберкулеза. Вопросы, связанные с формированием ПТИ и его длительностью, наиболее полно, глубоко и всесторонне изучено в экспериментальных условиях. Было выделено 6 периодов в течение вакцинного процесса (В.И. Литвинов 1970, М.А. Авербах 1970) и установлено, что ПТИ у животных угасал через 8-12 месяцев после

вакцинации. Было показано, что напряженность специфического иммунитета зависит от длительности нахождения АГ БЦЖ в организме экспериментальных животных (М.А. Авербах, 1970). Из факторов, стимулирующих иммуногенез при вакцинации, хорошо изучено влияние диссеминации микробных клеток БЦЖ, распространение и распределение в органах и тканях АГ, освободившихся из микобактерий БЦЖ при их гибели и разрушении (В.И. Литвинов, М.М. Авербах 1970). Доказано, что микобактерии могут существовать в атипичных и фильтрующихся формах, способных вызвать развитие иммунитета (Н.Г. Кассирская с соавт., 1966). По данным одних авторов, изучавших процесс нахождения и размножения БЦЖ в организме, микобактерии вакцинного штамма живут и размножаются в организме экспериментальных животных до 4-8 мес., по данным других – до 12 месяцев, в зависимости от метода введения и дозы (Н.Г. Кассирская с соавт., 1966, А.И. Тогунова, 1932, 1955; Н.М. Макаревич, 1957). В некоторых исследованиях типичные микобактерии БЦЖ находили в лимфоузлах вакцинированных животных до 5 месяцев, а L-формы БЦЖ - до 1 года (О.М. Бурькова, 1955; А.М. Розенберг, 1959). В работе О.П. Архиповой 1964 г. показано, что содержание БЦЖ в регионарных и других лимфатических узлах, селезенке, легких в различные сроки поствакцинального периода изменялось по волнообразной кривой. Пики понижения кривых по срокам для различных органов не совпадали.

Каких-либо работ по исследованию длительности нахождения в организме вакцинированных детей субстанций БЦЖ и их антигенов не найдено. Имеются сведения о случайных находках антигенов БЦЖ в крови в единичных случаях у детей раннего возраста с отрицательными результатами пробы Манту и у детей с поствакцинальной аллергией (методом ПЦР) и у здоровых вакцинированных детей (методом люминесцентной бактериоскопии по Бою) (М.В. Федотова, 1999). Авторы объяснили это «срывом вакцинного иммунитета». Сдерживающим фактором в изучении вопроса о длительности персистенции микобактерий вакцинного штамма в

значительной степени явилось отсутствие чувствительных методов индикации специфических субстанций живых БЦЖ в организме привитых детей.

Таким образом, несмотря на 90-летнюю практику применения вакцины БЦЖ у детей, в настоящее время отсутствует действенный иммунологический контроль за состоянием приобретенного ПТИ после иммунизации. Литературные данные указывают на то, что о напряженности иммунитета при вакцинации БЦЖ точнее свидетельствуют реакции иммунокомпетентных клеток, чем кожные реакции на туберкулин, однако их использование ограничено несовершенством методических приемов оценки индивидуальных результатов. Изучение данного вопроса в настоящее время является довольно актуальным, так как несмотря на массовый охват вакцинацией против туберкулеза (92-95% всех новорожденных) [69,70], число инфицированных и заболевших туберкулезом детей остается на высоком уровне. В связи со сказанным необходимо проведение иммунологического контроля за поствакцинным ПТИ с применением новых методов индивидуальной количественной оценки его состояния, особенно у детей с имеющимися нарушениями здоровья. К ним относятся и дети с АтД.

1.4. Использование методов нетрадиционной иммунологии при инфекционных процессах

Для осуществления иммунологического контроля за становлением ПТИ после БЦЖ-вакцинации наряду с традиционными методами исследования иммунных реакций в настоящее время используют и новые технологии. Наше внимание привлекли методы индивидуальной количественной оценки, разработанные в ПГМУ на кафедре патофизиологии под руководством профессора В.Н. Каплина. Комплекс новых методов «нетрадиционной» иммунологии, позволяющий выявить специфический ответ иммунной системы на бактериальный стимул, был успешно применен в эксперименте и в клинической практике. Для этого использовали определение специфических изменений ФАЛ крови [90], определение специфической адгезивной способности лимфоцитов крови [90] и модифицированный метод РНГА [44,46]. Для оценки врожденного иммунитета был предложен метод исследования ФАЛ крови, как неспецифического интегрального показателя системы противомикробной защиты [42,44,70].

В литературе имеется большое количество работ по изучению ФАЛ крови в эксперименте и в клинических условиях, как высокоинформативного показателя неспецифической реактивности организма [17,25,29,35,37,39, 57,60]. Хотя фагоцитоз является лишь одной из частей противомикробной защиты, но в нем сосредоточены важнейшие ее механизмы, такие как поглощение и уничтожение микробов [29,35,37,39,57,60]. Интегральный характер фагоцитоза определяется тем, что на деятельность фагоцитов оказывают влияние многочисленные клеточные и гуморальные факторы [44]. Связь активности фагоцитов с противомикробной резистентностью доказана многими исследователями [44]. Применяемые для оценки фагоцитоза такие критерии как процент фагоцитоза (ПФ) – количество фагоцитирующих клеток из 100 подсчитанных фагоцитов; фагоцитарное число (ФЧ) - среднее число фагоцитированных объектов на 1 фагоцит из ста подсчитанных, не

дают представления об интенсивности фагоцитоза, не учитывают распределение участвующих в фагоцитозе лейкоцитов по степени их активности[83]. При использовании классических методов изучения ФАЛ крови затруднена индивидуальная оценка полученных результатов, так как отмечается большой диапазон колебания абсолютных величин ФЧ и их зависимость от многих внутренних и внешних факторов (возраста, пола, генетически детерминированного уровня, сезона года, региона проживания, и др.), условий опыта, объектов фагоцитоза и др. (А.Н. Маянский 1984, 1989). В связи с несовершенством индивидуальной оценки ФАЛ по абсолютным показателям поглотительной активности фагоцитов в ПГМУ был разработан метод исследования ФАЛ крови с введением нового критерия оценки уровня фагоцитоза – индекса активности фагоцитоза (ИАФ) [42,44]. Метод позволил совместить учет числа активных фагоцитов и интенсивность поглощения, что повысило чувствительность данного метода и дало возможность унифицировать оценку ФАЛ путем введения относительного показателя - ИАФ в стандартном выражении (ИАФст), который имел унифицированный характер и альтернативную оценку. Благодаря этому методу появилась возможность проводить индивидуальную оценку ФАЛ крови после БЦЖ-вакцинации у здоровых детей, детей с гипотрофией [90], пациентов с различной патологией [44] и выявить детей с нормальным уровнем фагоцитарной защиты, а также с недостаточностью и активацией фагоцитоза.

Использование ФАЛ крови, как системного показателя оценки противомикробной защиты у детей раннего возраста с АтД, вакцинированных БЦЖ, не проводилось.

Первые попытки использования определения ФАЛ крови для ранней диагностики инфекций были предприняты еще в XX века, когда были высказаны предположения о возможности специфического повышения ФАЛ в ближайший час после введения микробов лабораторным животным (Каплин В.Н. 1969; Подопригора Г.И. 1976; Клевцова Г.А. 1984; Маслов А.К. 1971) и в начальной стадии контаминации некоторых инфекций [44] и

вакцинации [44,90]. Обстоятельные исследования ранней специфической фагоцитарной реакции были проведены в Пермском медицинском институте еще в 60-х - начале 70-х гг. под руководством профессора Р.Б. Цынкаловского и его учеников. Результатом проведенных исследований явилось определение наиболее значимых черт данной реакции: возникновение независимо от образования иммунных антител, быстрота появления, тонкая специфичность (одновременное значительное снижение фагоцитоза микробов, гетерогенных к вводимому) и кратковременность (точное соответствие времени действия микробного стимула). Механизм экстренной специфической фагоцитарной реакции объясняется действием микроба той или иной специфичности непосредственно на фагоцит. В формировании реакции участвует рецепторный механизм распознавания микробов (неспецифические распознающие рецепторные системы врожденного иммунитета). Универсальными индукторами этой реакции являются углеводы, которые составляют основу полисахаридов (ПСХ), липополисахаридов (ЛПС) микробных клеток, обладающих двойной специфичностью. Одна из них детерминирует антигенную активность, а другая, структурно общая с ней, но пространственно разделенная, ответственна за наведение экстренной фагоцитарной реакции и определяет ее специфичность [44]. При этом потенциал антимикробной клетки в процессе формирования реакции остается неизменным, происходит лишь перераспределение потенциала, выражающееся в усилении взаимодействия со специфическим объектом при адекватном снижении неспецифической активности. В реакции участвуют два механизма: первоначальный лиганд-рецепторный механизм обеспечивает универсальное взаимодействие рецепторов с агентами разной специфичности, а затем формируется специфическая направленность реакции на основе матричного преобразования расположения рецепторов. Проведенные исследования в последующем подтвердили предположение о неантигенной структуре субстанции, детерминирующей специфичность экстренной фагоцитарной

реакции [44]. Эта реакция врожденного иммунитета относится к сформированной в ходе эволюции высокоэффективной системе иммунобиологического надзора (СИБН), осуществляющей контроль за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма, с помощью механизмов неспецифической резистентности, обеспечивающих быструю защиту организма от патогенов. Обнаружение в организме микробов («патогенассоциированных» молекул – pathogen-associatedmolecularpatterns) происходит с помощью «образраспознающих» рецепторов (pattern-recognitionreceptors - PRR), расположенных на поверхности фагоцитов. Среди PRR, активирующих фагоциты, особо выделяют семейство «toll-likereceptors» (TLR). Tol –подобные рецепторы позволяют фагоцитам распознавать разнообразные типы микробных соединений на поверхности бактерий, вирусов или грибов [35,60,84,92103].

Другой механизм специфического повышения ФАЛ крови, определяемого позднее - в фазу иммунного ответа, связан с эффектом опсонизации ОФ специфическими АТ, синтез которых индуцирован антигенным воздействием. Функцию опсопинов выполняют преимущественно IgG и компонент комплимента С3b. Опсопины выступают в роли посредника между ОФ и рецепторами для Fc-фрагмента и С3b плазматической мембраны фагоцитов. В результате этого активируется поглотительная функция нейтрофилов [59]. IgG и С3 взаимно потенцируют эффект поглощения. Опсопические свойства АТ-IgM выражены слабее. Значение IgA в опсопической кооперации намного меньше(А.И. Маянский 1993). Известно, что на любой инфекционный процесс или введение вакцины иммунная система реагирует как специфическими и неспецифическими изменениями. Эти неспецифические изменения захватывают не только неспецифические факторы защиты, но и специфические с включением Т- и В- систем иммунитета. Наблюдаются колебания в содержании иммуноглобулинов, изменяется число лимфоцитов, активность нейтрофилов. Но эти изменения стереотипны и лишены каких-либо черт специфичности,

так как определяются не иммуногенностью возбудителя или вакцины, а силой его эндотоксинов и количеством высвобождающихся интерлейкинов, определяющих выраженность общей неспецифической реакции организма и отдельных систем [64,132]. Специфический ответ генетически детерминирован, регулируется генами иммунологической реактивности, сцепленными с главным комплексом гистосовместимости. Ответ этот всегда конкретен и характеризует особенность реагирования организма на тот или иной АГ, выражается синтезом специфических антител и появлением сенсibilизированных Т-лимфоцитов (Р.В. Петров, 1973). Однако классические методы иммунологии исследования опсоно-фагоцитарной реакции не позволяли вычленить специфические изменения ФАЛ, обусловленные иммунным ответом, от общей неспецифической реакции фагоцитов на инфекционный или вакцинный процесс.

Метод исследования специфического изменения ФАЛ крови, разработанный в ПГМА под руководством проф. В.Н. Каплина, позволил это сделать впервые. В модифицированном методе исследования фагоцитарной активности лейкоцитов крови кроме специфического ОФ (относящегося к возбудителю инфекционного процесса) был введен неспецифический (контрольный) ОФ (гетерогенный к возбудителю), и исследование проводилось одновременно к обоим ОФ. Оценка реакции проводилась не по абсолютным значениям ФЧ, а по относительному показателю - индексу специфического изменения фагоцитоза (ИСФ), значение которого зависело только от специфического стимула и не зависело от влияния неспецифических факторов (возраст, пол, время суток, хроническая патология и др.). Такой подход к оценке результатов ФАЛ крови позволил выделить в общей величине фагоцитоза специфический показатель у обследуемого, долю его естественной активности и специфически индуцированный прирост. Величина ИСФ имела альтернативный характер оценки. Для исследования экстренной специфической реакции фагоцитов использовали в качестве ОФ не цельные микробы, а

эритроцитарные диагностикумы (ЭД), на поверхности которых были прикреплены соответствующие ЛПС или ПСХ микробов с ориентированной снаружы неантигенной частью. Реакция отражала длительность нахождения субстанций микробов в крови. Для исследования специфической фагоцитарной реакции, обусловленной иммунным ответом, использовали в качестве ОФ антигенные ЭД (специфические и контрольные). Реакция отражала активность инфекционного процесса. Эффективность и специфичность разработанных методик исследования специфического фагоцитоза была доказана при многих инфекциях [44], в том числе в экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса, а также в динамике у здоровых детей после иммунизации БЦЖ [90]. Исследования специфической ФАЛ крови у пациентов с хронической патологией проведены только у детей раннего возраста с недостаточностью питания [90]. Исследований по длительности нахождения БЦЖ в организме и активности вакцинного процесса с использованием вышеуказанных фагоцитарных тестов у детей с АтД не проводилось.

Другой метод нетрадиционной иммунологии, предложенный для исследования специфических иммунных реакций организма в ответ на микробный стимул, - это определение специфической адгезивной способности лимфоцитов крови [44,45]. Исследование функциональной активности антигенсвязывающих лимфоцитов в реакции розеткообразования получило широкое распространение в иммунологических исследованиях при вакцинации, инфекционных и аутоиммунных процессах в эксперименте и клинике. Принцип метода основан на твердо установленном факте: после контакта человека и животных с АГ лимфоциты приобретают свойство специфически связывать данный АГ. Это свойство лимфоцитов определяют в реакции специфического розеткообразования, применяемой преимущественно для обнаружения лимфоцитов, содержащих в качестве рецепторов специфические иммуноглобулины, комплиментарные соответствующим АГ. Суть метода непрямого иммунного

розеткообразования заключается в специфическом взаимодействии лимфоцитов с гетерогенными эритроцитами, обработанными соответствующими АГ. При этом происходит связывание АГ специфическими иммуноглобулиновыми рецепторами мембраны лимфоцитов. В настоящее время существует ряд модификаций метода иммунного розеткообразования [44,45]. Новый подход к постановке реакции розеткообразования лимфоцитов заключался в том, что в реакции применяли одновременно специфический и неспецифический объекты адгезии, в качестве которых использовали антигенные эритроцитарные диагностикумы. Учет реакции проводился не по количеству розеткообразующих лимфоцитов (РОЛ), а по количественной оценке их функциональной способности адгезировать объекты. Был предложен единый унифицированный количественный критерий реакции не по абсолютным значениям адгезированных объектов, а по относительному показателю – индексу специфической адгезии (ИСА), который отражал специфический иммунный ответ [44,45,90]. Другим новым подходом к количественной оценке реакции являлось определение адгезивной способности не всех РОЛ, а только высокоактивных, которые, как было показано на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинации [45] появляются у вакцинированных животных в период напряженного иммунитета. Оценка адгезивной способности высокоактивных РОЛ крови проводилась по унифицированному количественному относительному показателю – индексу специфического расположения объектов (ИСРО), диагностический уровень которого свидетельствовал о напряженном иммунитете [45]. Предложенный метод позволял обходиться без контрольной группы исследования, так как контролем служили лимфоциты с единичным уровнем адгезии объекта в той же пробе крови, что и РОЛ. Этот подход к выявлению специфической реакции РОЛ был эффективно применен при изучении ПТИ после вакцинации БЦЖ у здоровых детей и детей раннего возраста с гипотрофией [90]. Данный метод для оценки

поствакцинального противотуберкулезного иммунитета у детей с АтД не применялся.

Метод диагностического исследования титров антител в РНГА с модифицированной оценкой результатов был разработан В.Н. Каплиным с соавт., в 1996 году. Вместо традиционной оценки результатов РНГА по титру специфических АТ, так называемому диагностическому титру, был предложен более чувствительный модифицированный метод оценки результатов РНГА по относительному показателю - индексу специфического сдвига титров антител (ИСТ), отражающему специфический гуморальный иммунный ответ [44,46]. Для этого в РНГА кроме специфического ЭД (специфичного к возбудителю инфекционного процесса) введен второй ЭД (гетерогенный к исследуемой инфекции) в качестве контрольного. Сопоставление отношения титров АТ у исследуемого с эталонным их отношением в группе контроля, равнозначно получаемой при сопоставлении титров АТ к специфическому АГ в парных сыворотках, но только в одной пробе. Проведение РНГА с одновременным использованием двух ЭД и оценка реакции по соотношению титров специфических и неспецифических АТ (контрольных АТ) повышает чувствительность реакции при сохранении ее специфичности. Преимущество модифицированного метода оценки РНГА по соотношению титров ПТАТ и ПДАТ (в качестве контрольных АТ) над классическим методом оценки по абсолютным значениям титра ПТАТ в выявлении специфического антителообразования было показано у детей после вакцинации БЦЖ[90], на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинации.

Состояние специфического гуморального иммунитета с использованием данного метода у детей с АтД после вакцинации БЦЖ не изучено.

Таким образом, в условиях сохраняющейся неблагоприятной эпидемической ситуации по заболеваемости туберкулезом и увеличением доли АтД в структуре аллергопатологии у детей актуальным является исследование ПТИ после вакцинации БЦЖ у пациентов с АтД, иммунизированных в первые дни их жизни. В настоящее время это возможно

благодаря наличию комплекса оригинальных иммунологических реакций, специфичность и высокая чувствительность которых в оценке поствакцинальных событий была доказана на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса, и применение которого в клинических условиях, позволило выявить закономерности формирования ПТИ у здоровых детей и его особенностей у детей с белково-энергетической недостаточностью [90].

Материал. Исследование проводилось на клинических базах кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера в 2008-2012 гг. Основную группу составил 121 ребенок с распространенным среднетяжелым АтД. Группу сравнения - 123 практически здоровых ребенка аналогичного возраста: 17 детей (13,9%) - 1-ой группы здоровья и 106 детей (86,1%) - 2-й А группы здоровья.

Критерии включения в основную группу: дети с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом (АтД), в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет.

Критерии включения в группу сравнения: практически здоровые дети I-IIА группы здоровья аналогичного возраста.

Общими критериями включения детей в обе группы были: иммунизация на 3-5 сутки жизни вакциной БЦЖ; отсутствие контакта с больным туберкулезом, инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) и дизентерии Зоне в анамнезе; отсутствие любой острой инфекционной патологии на момент лабораторного исследования; информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании (приложение 1). Инфицирование МБТ у детей с положительной пробой Манту было исключено после полного обследования у фтизиатра и получения его заключения.

Критерии исключения детей из основной группы: ограниченный АтД, диффузный АтД, АтД легкой и тяжелой степени тяжести; сочетанные формы аллергической патологии, возраст старше 3 лет.

Критерии исключения детей из группы сравнения: отягощенная наследственность по аллергии, возраст старше 3 лет.

Методы исследования.

Ретроспективный метод: у детей с АтД и детей группы сравнения был проведен ретроспективный анализ анамнеза жизни и заболевания на основании изучения первичных медицинских документов (истории развития

ребенка ф.112/у, карты наблюдения в ДДУ ф.026/у, истории стационарного больного ф. 003/у).

Метод анкетирования: анкетирование родителей по специальной анкете для детей с аллергической патологией.

Клинико-лабораторные методы исследования. Диагноз АтД был установлен у 53 детей в специализированном отделении городской детской клинической больницы №13 г. Перми (зав. отделением Г.В. Молокова) и 68 детей в амбулаторных условиях в детских поликлиниках г. Перми на основании критериев Hanifin and Rajka (1980) с учетом российского национального согласительного документа [101]. Клинико-лабораторное обследование всем детям с АтД было проведено согласно медико-экономическим стандартам диагностики и лечения в педиатрии. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца глист, соскоб на энтеробиоз. По показаниям детям проводились исследования уровня общего IgE, IgA, IgM, IgG, уровня специфических IgE. Части детей проведено микробиологическое исследование кала на дисбактериоз.

Проведено клиническое обследование и клинический анализ крови у детей группы сравнения.

В период обострения все дети с АтД получали базисную терапию (элиминационную гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты, энтеросорбенты). Наружная терапия зависела от фазы кожного процесса (наружные противовоспалительные средства, содержащие топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, примочки с антисептическими и противовоспалительными средствами, эмолянты). Никто из детей не получал системную глюкокортикоидную и иммунозаместительную терапию.

Специальные методы исследования БЦЖ-вакцинного процесса.

Оценка кожной местной реакции. Кожную реакцию на месте введения вакцины БЦЖ определяли у 98 детей с распространенным среднетяжелым

АтД и у 67 здоровых детей. Оценку проводили визуально по характеру (пятно, папула-инфильтрат, инфильтрат-пустула, рубчик) и величине кожного знака (диаметру в мм) в обеих группах в одни и те же сроки после вакцинации БЦЖ: через 1,5-2 месяца, 3-4 месяца, 5-9 месяцев; через 1, 2, 3 года.

Оценка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Туберкулиновую чувствительность оценивали ретроспективно у 41 ребенка с распространенным среднетяжелым АтД и у 50 детей группы сравнения. Для этой цели использовалась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, которую проводят всем детям с периодичностью в 1 год [77]. Оценка результатов проводилась через 1, 2, и 3 года после иммунизации БЦЖ. Туберкулинодиагностика детям с АтД выполнялась в период ремиссии заболевания вне приема антигистаминных препаратов. Результаты пробы оценивались согласно приказа Минздрава РФ [77]. При отсутствии папулы или гиперемии, наличии уколочной реакции проба расценивалась как отрицательная, при наличии инфильтрата размером 2-4 мм или только гиперемии - как сомнительная, при размере папулы 5 мм и более - как положительная проба Манту. Интенсивность положительной реакции на туберкулин оценивалась по диаметру папулы: слабоположительная реакция - от 5 до 9 мм, средней интенсивности - от 10 до 14 мм, выраженная реакция - 15-16 мм и гиперергическая - папула 17 мм и более, наличие везикуло-некроза, лимфангоита.

Исследование состояния ПТИ проводили на базе клинической лаборатории ГБУЗ ПК Детской Городской Клинической больницы №3 г. Перми (зав. лабораторией Н.Ю. Беляева) на образцах капиллярной крови, у детей с АтД в стадии ремиссии вне острых инфекционных заболеваний. Для оценки уровня системы противомикробной защиты и ПТИ использованы оригинальные методики, разработанные в Пермском государственном медицинском университете коллективом ученых под руководством Заслуженного деятеля науки профессора В.Н. Каплина [44]. Все

исследования у каждого ребенка проводились одновременно на одном образце крови.

Метод исследования ФАЛ крови с модифицированным способом ее оценки. Исследование состояния системы естественной противомикробной защиты организма проведено одномоментно у 77 детей с распространенным среднетяжелым АтД и 65 здоровых детей в поствакцинальном периоде через 3 мес. – 3 года. Через 3-4 месяца было обследовано 15 пациентов, через 5-9 месяцев – 31 ребенок, через 1 год – 11 детей, через 2 года – 11 и через 3 года после иммунизации БЦЖ – 9 пациентов. Для этой цели применен оригинальный метод исследования ФАЛ крови с модифицированным способом ее оценки по интегральному показателю индексу активности фагоцитов, соотнесенному со стандартами (ИАФст) [42], позволяющему индивидуально оценивать 3 варианта реакции: нормальный уровень, активацию и угнетение фагоцитоза, независимо от его естественного уровня. В качестве объекта фагоцитоза (ОФ) использовали формализированные эритроциты барана (ФЭБ) с концентрацией 50-60 млн/мл, изготавливаемые в ГУБ НПО Микроген филиал в г. Перми «Пермское НПО Биомед». ФАЛ крови оценивали путем определения среднего числа поглощенных ОФ на 1 нейтрофил из 100 сосчитанных (фагоцитарное число, ФЧ) и индекса активности фагоцитов (ИАФ), который рассчитывали по соотношению суммы объектов, поглощенных активными фагоцитами (поглотившие 3 и более объектов) к сумме объектов, поглощенных малоактивными фагоцитами (поглотившие менее 3 объектов). Оценку проводили по унифицированному количественному показателю - индексу активности фагоцитов, соотнесенному со стандартом (ИАФст) [42,44], для чего индекс активности фагоцитов обследуемого, делили на величину индекса в стандарте с такой же величиной ФЧ как у обследуемого. При величине ИАФст менее 0,7 диагностировали недостаточность фагоцитарной защиты, величине более 1,4 – активацию ФАЛ, а при величине 0,7-1,4 – нормальный уровень противомикробной защиты.

Метод определения специфических изменений фагоцитарной активности лейкоцитов крови. Исследования специфических изменений ФАЛ, индуцированных введением БЦЖ, были проведены одновременно у 92 детей с распространенным среднетяжелым АТД и 123 здоровых детей в различные сроки после иммунизации (через 3-4 месяца, 5-9 мес., 1 г., 2 г., 3 г.) с использованием оригинальной методики [44,89]. В качестве ОФ использовали эритроциты из эритроцитарных диагностикумов (ЭД) с фиксированными на них специфическими субстанциями: туберкулезным фосфатидом (ЭД туб - специфический ОФ) и антигеном Зонне (ЭД диз - контрольный ОФ).

Для определения специфической активности вакцинного процесса исследовали специфические изменения ФАЛ крови с использованием в качестве специфического ОФ антигенного туберкулезного ЭД (Эаг/туб), а в качестве контрольного – антигенного дизентерийного Зонне ЭД (Эаг/диз), являющимися коммерческими стандартными эритроцитарными сухими диагностикумами, выпускаемыми для РНГА («Биопрепарат» РАО Санкт-Петербургский НИИВС). Предварительная окраска контрольного Эаг/диз раствором анилинового красителя черного цвета позволяла в мазках крови дифференцировать эритроциты диагностикумов разной специфичности. Для исследования использовали взвесь Эаг/туб с концентрацией эритроцитов 60-80 млн/мл и взвесь Эаг/диз с концентрацией клеток 80-100 млн/мл.

Для определения длительности персистенции БЦЖ в организме исследовали специфические изменения ФАЛ крови, обусловленные прямым контактом субстанций БЦЖ с фагоцитами [78], с применением для этой цели в качестве ОФ эритроцитов со сложным комплексом (АГ+АТ+ПСХ – Эк/туб и Эк/диз). Для их приготовления использовались уже готовые рабочие взвеси Эаг/диз и Эаг/туб, соответствующие им иммунные сыворотки с активностью в РНГА 8-16 GE (сыворотки входят в комплект коммерческих ЭД), а также ПСХ соответствующих нативных бактерий (вакцины БЦЖ и бактерий Зонне) с активностью в РТНГА 5 АЕ. Для исследования использовали взвесь Эк/туб

с концентрацией клеток в ней 60-80 млн/мл и взвесь Эк/диз - с концентрацией эритроцитов в ней 80-100 млн/мл.

Методика исследования специфических изменений ФАЛ крови. Пробу крови у обследуемых детей стабилизировали раствором глюгицира, затем в объеме 5 мкл вносили в лунку планшета для иммунологических исследований и добавляли туда равный объем смеси взвесей специфического и неспецифического ОФ, в соотношении 1:1; выдерживали в течение 15 минут при температуре 37°C в термостате. В мазках крови учитывали фагоцитоз одновременно сразу двух ОФ – специфического и контрольного, различающихся по окраске, и вычисляли ФЧ для каждого ОФ. Каждый раз одновременно с кровью пациентов при аналогичных условиях исследовали ФАЛ донорской крови (2 образца), средние показатели фагоцитоза которых являлись эталоном соотношения ФЧ в отношении применяемых ОФ.

Количественную оценку ФАЛ у детей обеих групп проводили не по абсолютным значениям ФЧ, а по соотношению уровней фагоцитоза специфического ОФ и контрольного ОФ относительно аналогичных показателей донорской крови с вычислением индекса специфического фагоцитоза (ИСФ) по формуле:

$$ИСФ = \frac{ФЧ_{п}^{сп} \times 100\%}{Ср\ ФЧ_{д}^{сп}} : \frac{ФЧ_{п}^{к} \times 100\%}{Ср\ ФЧ_{д}^{к}}$$

где - ФЧ_п^{сп} -фагоцитарное число специфического ОФ у пациентов; ФЧ_п^к- фагоцитарное число контрольного ОФ у пациентов; Ср ФЧ_д^{сп} – среднее значение фагоцитарного числа специфического ОФ донорской крови; Ср ФЧ_д^к- среднее значение фагоцитарного числа контрольного ОФ донорской крови.

Величина ИСФ более 1,5 и менее 0,6 указывала, соответственно, на специфическое повышение или снижение фагоцитоза. Значения в интервалах от 0,6 до 1,5 расценивались как отсутствие специфической реакции фагоцитов.

Метод определения специфической адгезивной способности лимфоцитов крови. Одномоментные исследования с использованием оригинальной методики, основанной на оценке функциональной активности розеткообразующих лимфоцитов крови (РОЛ) по их способности адгезировать специфический объект (Эаг/туб) были проведены у 63 детей с распространенным среднетяжелым АтД и 100 здоровых детей через 3-4 мес., 5-9 мес., 1 г., 2 г. и 3 г. после БЦЖ-вакцинации. Для реакции использовалась взвесь тех же антигенных ОФ, что и при исследовании специфической ФАЛ крови, но с концентрацией 80-100 млн/мл Эаг/туб (специфический объект) и 100 млн/мл Эаг/диз(контрольный объект). Пробу плазмы с лейкоцитами обследуемых детей в объеме 10 мкл, вносили в лунку микропланшета для РНГА, добавляли равный объем смеси взвесей Эаг/туб и Эаг/диз, выдерживали при комнатной температуре в течение 8 минут. Под иммерсией микроскопа в мазках одновременно учитывали количество Эаг/туб и Эаг/диз, адгезированных розеткообразующими лимфоцитами (не менее 3-х объектов адгезии) и лимфоцитами, адгезировавшими по 1 объекту (контроль адгезии). Диагностическую оценку специфической адгезии РОЛ проводили по унифицированному количественному показателю – индексу специфической адгезии (ИСА), который рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ИСА} = \frac{\text{Арол}^{\text{туб}} / \text{Арол}^{\text{диз}}}{\text{А (1)}^{\text{туб}} / \text{А (1)}^{\text{диз}}}$$

где -Арол^{туб} и Арол^{диз} – суммы адгезии Эаг/туб и Эаг/диз соответственно у розеткообразующих лимфоцитов; А(1)^{туб} и А(1)^{диз} – суммы адгезии тех же объектов у лимфоцитов, адгезировавших по одному объекту.

Значения ИСА более 1,8 свидетельствовали о специфическом повышении адгезии туберкулезного антигена (Эаг/туб) и наличии противотуберкулезного клеточно-опосредованного иммунного ответа. Значения ИСА 1,8 и менее свидетельствовали об отсутствии специфической реакции лимфоцитов.

Для оценки напряженности противотуберкулезного клеточно-опосредованного иммунного ответа в мазках лейкоцитарной взвеси проводили количественный учет Эаг/туб и Эаг/диз, адгезированных РОЛ, в зависимости от их расположения на мембране лимфоцитов [44,45]. Выделяли высокоактивные РОЛ, на мембране которых располагались не менее 3-х объектов одинаковой специфичности с плотным (в виде «шапочки») расположением друг к другу, условно названные «иммунными». Их наличие косвенно свидетельствовало о высокой плотности специфичных для Эаг/туб паттерн-распознающих рецепторов. Учитывали второй тип РОЛ – это лимфоциты с разрозненным (диффузным) расположением 3-х и более объектов адгезии одинаковой специфичности, условно названные «диффузными». Появление их косвенно отражало низкую плотность распределения паттерн-распознающих рецепторов на наружной мембране лимфоцитов. Подсчитывали в отдельности сумму адгезированных объектов разной специфичности в «иммунных» РОЛ и «диффузных» РОЛ. Диагностическую оценку специфической адгезии высокоактивных РОЛ проводили по унифицированному количественному показателю – индексу специфического расположения объектов (ИСПО) по формуле:

$$\text{ИСПО} = \frac{\sum \text{ро}^{\text{н}}_{\text{туб}} / \sum \text{ро}^{\text{н}}_{\text{диз}}}{\sum \text{ро}^{\text{д}}_{\text{туб}} / \sum \text{ро}^{\text{д}}_{\text{диз}}}$$

где $\sum \text{ро}^{\text{н}}_{\text{туб}}$ и $\sum \text{ро}^{\text{н}}_{\text{диз}}$ – суммы Эаг/туб и Эаг/диз, адгезированных розеткообразующими лимфоцитами, образующими «иммунные» розетки; $\sum \text{ро}^{\text{д}}_{\text{туб}}$ и $\sum \text{ро}^{\text{д}}_{\text{диз}}$ – суммы эритроцитов из соответствующих туберкулезного и дизентерийного антигенных ЭД, адгезированных розеткообразующими лимфоцитами, образующими «диффузные» розетки;

Значение ИСПО 2,0 и более свидетельствовало о наличии напряженного противотуберкулезного клеточно-опосредованного иммунного ответа. Значения ИСПО менее 2,0 – о его отсутствии.

Метод определения специфического антителообразования. Одномоментные исследования были проведены у 76 детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД и 96

здоровых детей через 3 -4 мес., 5-9 мес., 1 г., 2 г., 3 г. после иммунизации вакциной БЦЖ. Для исследования продукции противотуберкулезных антител (ПТАТ) использовали метод диагностического определения титров антител в РНГА с модифицированной оценкой [88]. В качестве АГ для выявления в сыворотке крови ПТАТ использовали Эаг/туб и Эаг/диз (Зоне), выпускаемые для РНГА («Биопрепарат» РАО Санкт-Петербургский НИИВС). Продукцию ПТАТ и ПДАТ исследовали в РНГА классическим микрометодом [44,46]. ПТАТ и ПДАТ определяли одновременно путем последовательных двойных разведений сыворотки, начиная с 1:2, с оценкой реакции через 24 часа. Каждый раз одновременно с вакцинированными детьми обеих групп исследовали сыворотку крови 2-3 доноров, титр ПТАТ и ПДАТ которых использовался как эталон контрольного их соотношения. Для оценки результатов РНГА использовали унифицированный показатель – индекс специфического сдвига титров антител (ИСТ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИСТ} = \frac{T_{\text{туб}}^{\text{п}} / T_{\text{диз}}^{\text{п}}}{\text{Ср}T_{\text{туб}}^{\text{д}} / \text{Ср}T_{\text{диз}}^{\text{д}}}$$

где– $T_{\text{туб}}^{\text{п}}$ и $T_{\text{диз}}^{\text{п}}$ – титры ПТАТ и ПДАТ у пациентов; $\text{Ср}T_{\text{туб}}^{\text{д}}$ и $\text{Ср}T_{\text{диз}}^{\text{д}}$ – средние титры ПТАТ и ПДАТ у доноров

Значения ИСТ более 2,0 у детей до 1 года и более 4,0 у детей старше 1 года свидетельствовали о повышенной продукции ПТАТ [179].

Дизайн проведенных исследований (рис.1), количество детей, обследованных на специфические показатели, характеризующие БЦЖ-вакцинный процесс (табл.1) и нормативные показатели ПТИ (табл.2) приведены ниже.

Таблица 1

Суммарное число исследований, проведенных в различные сроки после БЦЖ-вакцинации на специфические реакции противотуберкулезного иммунитета¹

Методы исследования	Число детей	Число исследований
Оценка местной кожной реакции	98/67	142/268
Оценка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л	41/50	74/123
Исследование неспецифической ФАЛ крови	77/65	76/65
Исследование специфической ФАЛ крови	92/123	184/246
Исследование специфической адгезивной способности РОЛ крови	63/100	126/200
Исследование специфического антителообразования	76/96	76/96

Примечание: ¹числитель- дети с Атд; знаменатель – здоровые дети

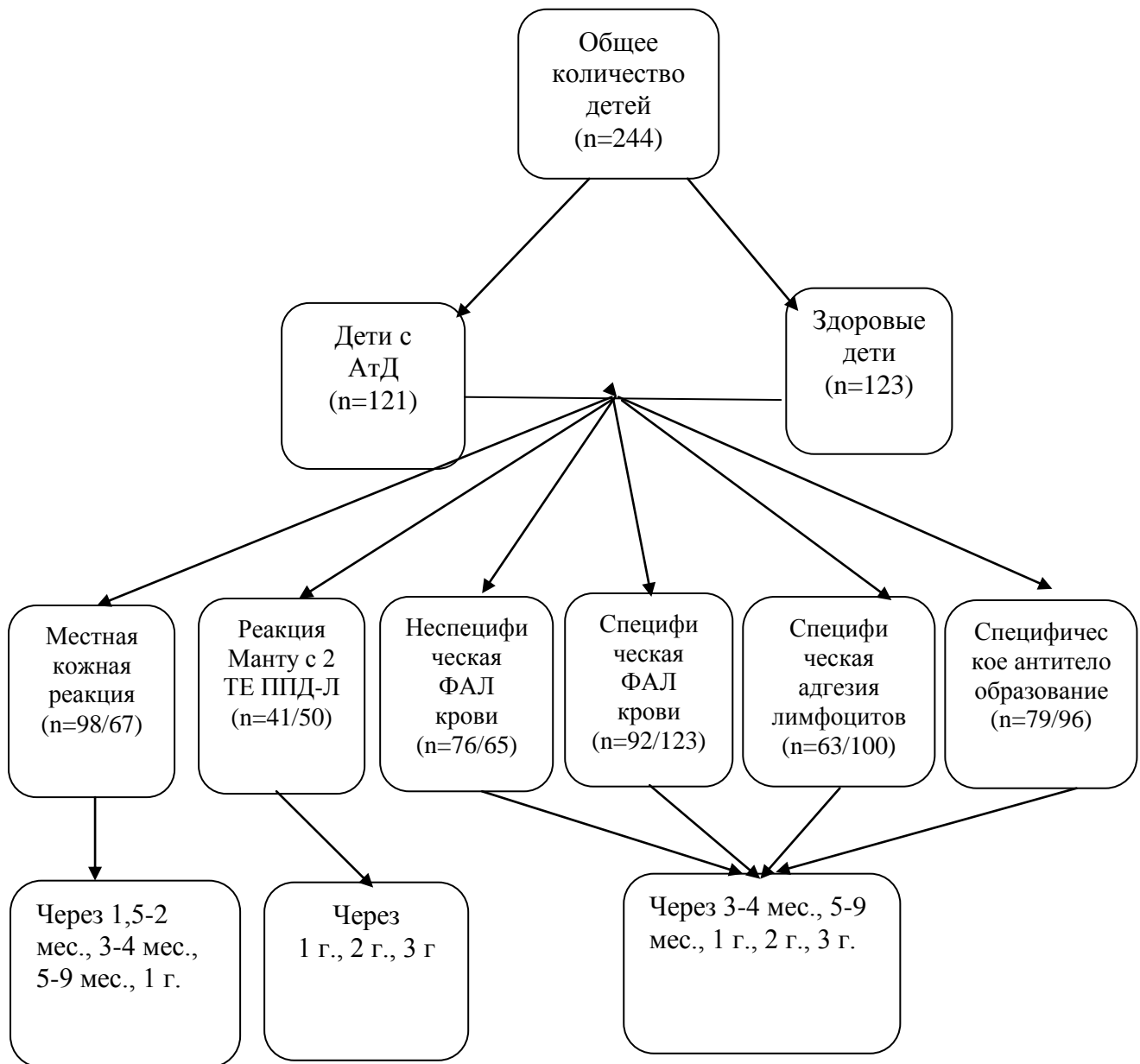
Нормативные значения специфических показателей противотуберкулезного иммунитета у детей

Специфические реакции	Показатели	Норма
Иммунная фагоцитарная реакция	ИСФ Эаг	0,6 - 1,5
Фагоцитарная реакция, выявляющая бактериемию	ИСФ Эк	0,6 - 1,5
Специфическая адгезивная способность общей популяции РОЛ крови	ИСА	0,4 - 1,8
Специфическая адгезивная способность высокоактивных РОЛ крови	ИСРО	менее 2,0
Исследование ПТАТ в РНГА	ИСТ	дети до 1г. – 0,5 – 2,0 дети старше 1 г. - 0,5 - 4,0

Статистическая обработка материалов исследования. Результаты статистической обработки проведены с использованием программы Statistica7, MicrosoftExcel 2003, BIOSTAT. Для сравнения и анализа динамики изменений количественных показателей определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (δ). Статистическая обработка малых групп проводилась непараметрическими методами (критерий Манна-Уитни). Оценка различий средних абсолютных величин оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, достоверность различий процентных показателей между группами определялась по критерию χ^2 . Анализ зависимостей определен с помощью корреляционного анализа (r- коэффициент корреляции Спирмена). Различия расценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Рисунок 1

Дизайн исследования



Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Для решения поставленных задач было проведено когортное, сравнительно-аналитическое, ретроспективное, контролируемое исследование 121 ребенка с распространенным среднетяжелым АтД и 123 детей группы сравнения через 1,5 мес. – 3 года после вакцинации БЦЖ. Дети обеих исследуемых групп были привиты в родильном доме на 3-5 день жизни вакциной БЦЖ. Распределение вакцинированных детей с atopическим дерматитом в зависимости от пола и возраста приведены в табл.3. В наших исследованиях возраст детей совпадал со сроком, прошедшим с момента вакцинации БЦЖ.

Таблица 3

Группы детей с atopическим дерматитом, в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст					
	1,5-2 мес.	3-4 мес.	5-9 мес.	1 год	2 года	3 года
девочки	13	5	13	10	6	4
мальчики	16	12	21	9	7	5
всего	29	17	34	19	13	9

Диагноз среднетяжелого распространенного atopического дерматита детям был установлен на основании критериев диагностики, предложенных Hainifin and Rajka (1980) с учетом Российского национального согласительного документа [77]. Диагноз поставлен 53 детям в условиях стационара и 68 детям в поликлинике. Всем детям было проведено общее клиничко-лабораторное обследование; по показаниям у части пациентов исследовались общий уровень IgE, IgA, IgM, IgG,; специфические IgE, микробиологическое исследование кала. У каждого ребенка ретроспективно проанализированы особенности течения АтД, характер питания к началу заболевания и возможные провоцирующие факторы АтД, наличие сопутствующих заболеваний, объем терапии проводимой в период обострения и ремиссию.

Результаты анализа анамнеза жизни и заболевания детей с АтД приведены в табл.4.

Таблица 4

Данные анамнеза пациентов с атопическим дерматитом

Признаки	Частота (%)
Наличие аллергической патологии у родственников, в т.ч:	70,2 в т.ч.:
мать	39,3
отец	18,0
оба родителя	12,4
родственники со стороны матери	18,0
родственники со стороны отца	12,4
Аллергоанамнез не отягощен	29,8
Течение беременности и родов:	
хроническая внутриутробная гипоксия плода	39,7
ранний токсикоз	46,3
гестоз	15,7
отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	47,1
ОРВИ	8,3
угроза невынашивания	22,3
родоусиление	17,4
кесарево сечение	12,4
Особенности периода новорожденности:	
задержка внутриутробного развития 1 степени	9,1
асфиксия легкой степени	1,6
токсическая эритема	16,5
перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза легкой степени	47,9
Факторы, спровоцировавшие манифестацию заболевания:	
перевод на вскармливание коровьим молоком	27,3
перевод на вскармливание адаптированной молочной смесью (БKM)	20,7
не соблюдение гипоаллергенной диеты матерью	36,4
введение прикорма	1,6
причина не установлена	14,0

Как видно из приведенных данных (табл.4), у 85 детей (70,2%) с АтД была отягощена наследственность по аллергии. Среди всех детей с АтД у 51 (60%) аллергические заболевания выявлены у матери и родственников по материнской линии, у 23 (27,1%) - отцов и родственников по отцовской линии; и у 11 (12,9%) детей - со стороны обоих родителей. Полученные данные не расходятся с результатами исследований других авторов,

отмечающих роль отягощенной наследственности по аллергии в развитии АтД у детей, от частоты которой зависит тяжесть заболевания [1,2,10,12,19,30,79,98]. Характеристика и распространенность аллергических заболеваний у родителей и их ближайших родственников представлена в табл.5.

Таблица 5

Распространенность аллергической патологии среди родственников детей с АтД (n=85)

Аллергическая патология	Число случаев				
	Мать	Отец	Родственники со стороны матери	Родственники со стороны отца	Итого
Бронхиальная астма	1	3	6	5	15
Нейродермит	10	4	6	6	26
Поллиноз	3	2	1	0	6
Псориаз	2	2	3	0	7
Пищевая аллергия	9	1	0	0	10
Лекарственная аллергия	4	0	0	0	4
Бытовая аллергия	5	0	0	0	5
Холодовая аллергия	1	0	0	0	1
Всего	35	12	16	11	85

Как видно из приведенных данных, ведущее место среди заболеваний у родственников принадлежало нейродермиту (30,6%) и бронхиальной астме (17,6%).

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 47,1% матерей детей с АтД. У каждой второй матери беременность протекала на фоне патологии: раннего токсикоза (46,3% женщин), хронической внутриутробной гипоксии плода (39,7%), угрозы прерывания беременности (22,3%), гестоза (15,7%), ОРВИ (8,3%). Родоусиление проводилось у 17,4% матерей, оперативные роды были у 12,4% женщин.

Как показал анализ периода новорожденности, у 58 (47,9%) детей отмечалось перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза легкой степени, у 20 (16,5%) - токсическая эритема, у 11 (9,1%) детей - задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу 1 степени, у 2-х детей - асфиксия легкой степени

При анализе особенностей вскармливания детей с АтД на первом году жизни установлено, что на искусственном вскармливании находился 61 ребенок (50,4%), в том числе из них получали коровье молоко – 33 (54,1%), адаптированные молочные смеси с цельными белками коровьего молока – 24 (39,3%), соевую смесь - 4 (6,6%). По опросу установлено, что у 102 детей (84,3%) начало клинических симптомов заболевания было спровоцировано введением в питание белков коровьего молока ($p=0,02$), в том числе у 58 (56,9%) при переводе их на смешанное или искусственное вскармливание цельным коровьим молоком и адаптированными смесями на основе белков коровьего молока в возрасте 1-4 месяцев и в 44 случаях(43,1%) - при употреблении матерью во время грудного вскармливания избыточного количества коровьего молока (чай с молоком, сгущенное молоко). У 2-х детей манифестация АтД совпала с введением прикорма (овсяная каша, яблочное пюре). У 17 детей (14,04%) причина манифестации не установлена.

Начальные симптомы АтД появились у 92 детей (76,03%) в возрасте 1–3 месяцев жизни, у 22 детей (18,2%) - в возрасте 4 - 6 месяцев, у 3детей (2,5%) - во втором полугодии жизни; у 4-х (3,3%) детей – в 1 год. Средний возраст манифестации АтД $3,25 \pm 0,38$ мес. У 94,2% детей манифестация заболевания совпала с активным БЦЖ-вакцинным процессом (экссудативно-инфильтративная и продуктивная стадии кожной реакции на месте введения БЦЖ). Была установлена высокой степени прямая корреляционная связь между манифестацией АтД у детей и активным процессом на коже - в месте введения вакцины ($r = +0,893 \pm 0,1$, $p=0$).

Из сопутствующей патологии в анамнезе у детей с АтД наиболее часто встречался субкомпенсированный дисбактериоз кишечника 2-3 степени - 67

случаев (55,4%); рахит 1 степени - у 45 детей (37,2%); железодефицитная анемия легкой степени у 21 ребенка (17,4%); недостаточность питания 1 степени у 12 детей (9,9%); патология органов пищеварительного тракта (реактивные изменения поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря) - у 7 детей (5,8%).

При изучении анамнеза этих детей было выявлено, что 55 пациентов с АтД болели ОРВИ (71,4%), в том числе редко (1-3 раза в год) – 43 (78,2%) ребенка, и часто (4 и более раз в год) – 12 (21,8%) детей.

Ретроспективный анализ анамнеза заболевания показал, что у 99 детей с АтД в возрасте от 1,5 мес. до 2-х лет в период манифестации или обострения на коже преобладали типичные морфологические элементы, характерные для младенческой стадии. Отмечались множественные очаги поражения кожи с локализацией на лице, верхних конечностей - в области локтевых сгибов, в подколенных ямках, по задней поверхности голеней, ягодицах. Наблюдались папулезные и везикулезные высыпания на гиперемизированном фоне с экссудацией, расчесами и корочками, сопровождающиеся умеренным кожным зудом. У 22 детей старше 2-х лет выявлялись клинические симптомы, характерные для детской стадии АтД: на коже лица, в локтевых и подколенных ямках преобладали гиперемия, сухость, гиперкератоз кожи, эксфолиации вследствие умеренного зуда. Частота обострений составляла 3-4 раза в год с короткими периодами ремиссии 2-3 месяца. У всех детей отмечался распространенный АтД с площадью поражения кожи от 10 до 50%.

Течение АтД, осложненное пиодермией, наблюдалось у 14 (11,6%) детей, в том числе в возрасте 3-4 месяцев – у 1 ребенка, 5-9 месяцев – у 8 пациентов, 1 года – у 4 и в возрасте 3-х лет – у 1 ребенка. Чаще встречалась стафилодермия, которая характеризовалась наличием пустулезных элементов на лице с яркой гиперемией, при этом с кожи высеивался *Staph. aureus* в сочетании с дисбактериозом кишечника стафилококковой этиологии.

При ретроспективном анализе результатов лабораторных исследований эозинофилия чаще всего определялась в период обострения у детей в возрасте 3-4 мес (100%) и 5-9 мес. (38,2%). В другие возрастные периоды эозинофилия выявлялась реже. Изучение выраженности IgE-ответа у больных показало, что высокие значения общего IgE отмечались также у детей 3-4 мес. (82,4%) и детей 5-9 мес. (32,4%). В остальные возрастные периоды высокие значения уровня IgE зафиксированы в единичных случаях (в возрасте 1 года у 1 ребенка и 3-х лет у 2 детей). Провести ретроспективный анализ структуры сенсибилизации по анализу уровней специфических IgE-антител к неинфекционным аллергенам в сыворотке крови в различном возрасте у больных со среднетяжелым течением АтД не удалось из-за единичных исследований.

В результате анализа проводимой терапии, по данным первичной документации, всем детям в период обострения назначались элиминационная или гипоаллергенная диета, антигистаминные препараты, энтеросорбенты, ферменты и биопрепараты. Детям с осложненным течением АтД (пиодермия) проводилась антибактериальная терапия. Наружная терапия назначалась дифференцировано в зависимости от фазы кожного процесса (наружные противовоспалительные средства, содержащие топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, примочки с антисептическими и противовоспалительными средствами, эмолианты). Системную глюкокортикоидную и иммунозаместительную терапию никто из детей не получал.

Специфические исследования течения БЦЖ-вакцинного процесса проводились пациентам с АтД в период ремиссии. У детей в возрасте до 2-х лет сохранялась общая сухость кожи лица, задней поверхности голеней, не сопровождающаяся зудом. У 2-х детей в возрасте 3-х лет сохранялась не выраженная лихенификация и сухость кожи в области лучезапястных суставов.

С целью выявления у детей с распространенным среднетяжелым АтДособенностей материнского акушерско-гинекологического анамнеза, перинатального периода развития, характера вскармливания и перенесенных заболеваний на первом году жизни проведено сравнительно-аналитическое исследование у 123 детей группы сравнения, которую составили практически здоровые дети I и IIА группы здоровья, распределение их по полу и возрасту представлено в табл. 6.

Таблица 6

Структура здоровых детей по полу и возрасту

Пол	Возраст					
	1,5-2 мес.	3-4 мес.	5-9 мес.	1 год	2 года	3 года
девочки	7	7	10	14	11	8
мальчики	6	13	17	9	12	9
всего	13	20	27	23	23	17

На основании ретроспективного анализа анамнеза жизни в первую группу здоровья были включены 17 детей (13,8%), родившихся в срок, от физиологически протекающих беременности и родов, имеющих нормальное физическое и нервно-психическое развитие. У всех детей отмечалась хорошая резистентность, нормальное функциональное состояние организма (положительные эмоции, хороший сон, аппетит) и отсутствовала хроническая патология. Во IIА группу здоровья вошли 106 детей (86,2%), родившиеся в срок, имеющие факторы риска только в биологическом анамнезе, перенесенные заболевания – рахит 1 степени (n=46), железодефицитная анемия 1 степени (n=50), дисбактериоз кишечника 1-2 степени (n=2).

Проведенный ретроспективный анализ анамнестических особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей основной группы и группы сравнения (рис.2) показал, что у матерей детей с АтД достоверно чаще, чем у матерей здоровых детей наблюдался гестоз (15,7% и 4,1% соответственно; $p=0$), чаще проводилось родоусиление (17,4% и 2,4%

соответственно; $p=0$) и оперативное родоразрешение (12,4% и 0,8% соответственно; $p=0$).

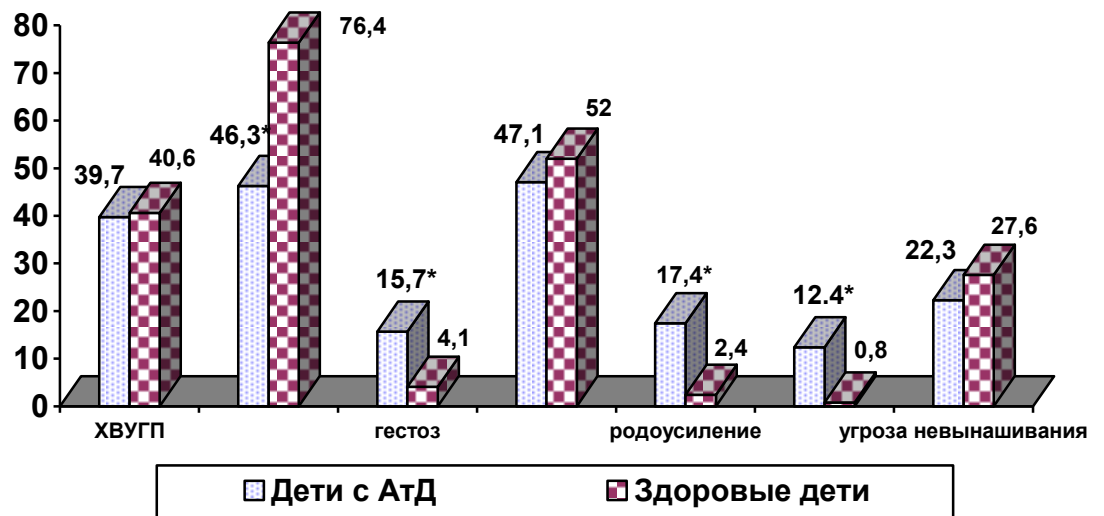


Рис. 2 Сравнительная характеристика материнского анамнеза у детей с АтД и группы сравнения, * $p \leq 0,05$

В периоде новорожденности у детей с АтД достоверно чаще наблюдалась токсическая эритема (16,5% и 4,9% соответственно, $p=0,021$). Из перенесенных заболеваний у детей с АтД достоверно чаще, чем у здоровых детей, выявлялся дисбактериоз кишечника (55,4% и 0,2% соответственно, $p=0$). Дети с АтД на первом году жизни чаще, чем дети из группы сравнения, болели ОРВИ (71,4% и 20,3% и соответственно, $p=0$).

При анализе вида вскармливания детей на первом году жизни достоверных отличий между двумя сравниваемыми группами не выявлено: на естественном вскармливании до 1 годанаходилось 44,6% детей с АтД и 57% здоровых детей ($p=0,07$), на искусственном - 50,4% детей с АтД и 43% здоровых детей ($p=0,8$).

Таким образом, в исследование были включены дети с распространенным среднетяжелым АтД, у 70,2% которых выявлена отягощенная наследственность по аллергии. У детей с АтД чаще, чем у здоровых сверстников в материнском акушерско-гинекологическом анамнезе отмечались гестоз, родоусиление и оперативное родоразрешение. В периоде

новорожденности у детей основной группы чаще выявлялась токсическая эритема. Из перенесенных заболеваний у детей с АтД чаще, чем в группе сравнения встречался дисбактериоз кишечника и более частая заболеваемость ОРВИ на 1-м году жизни. Манифестация заболевания у 76% детей произошла в возрасте 1-3 месяцев, и у 84,3% детей провоцирующим фактором заболевания по опросу родителей был белок коровьего молока.

ГЛАВА 4. МЕСТНАЯ КОЖНАЯ ПОСТПРИВИВОЧНАЯ РЕАКЦИЯ И ПОСТВАКЦИОНЛАБНАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ

Как известно, специфическая иммунологическая перестройка организма на вакцину БЦЖ сопровождается воспалительным процессом в месте ее введения, протекающим в несколько стадий: папулы-инфильтрата, в ряде случаев с микронекрозом на верхушке элемента (пустуляцией) и корочкой; образованием инфильтрата-узелка с последующим формированием кожного рубчика. Местная прививочная реакция является одним из критериев, по которой судят об иммунизирующем эффекте вакцины БЦЖ [40,69,83].

4.1. Местная кожная постпрививочная реакция у детей с атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ

Анализ течения кожной постпрививочной реакции на месте введения БЦЖ проведен у 98 детей с АтД и у 67 здоровых детей после вакцинации БЦЖ. Исследование в основной группе было проведено через 1,5-2 мес. у 30 детей, через 3-4 мес. – у 33 детей, через 5-9 мес.- у 41 ребенка, через 1 год – у 19 детей, через 2 года – у 13 детей и через 3 года после вакцинации БЦЖ у 9 детей, в том числе у 23 детей проведено динамическое наблюдение за кожной реакцией на месте введения БЦЖ через 1,5-2 мес., 3-4 мес. и 5- 9 мес.; 2-хкратно через 1,5-2 мес. и 3-4 мес. у 7 детей; 2-хкратно через 3-4 и 5-9 мес. –3 детей и у 15 детей однократно через 5-9 мес. Однократно местная реакция была оценена через 1 год у 19 детей, через 2 года у 13 и через 3 года – у 9 пациентов. Оценка течения местной постпрививочной реакции у детей группы сравнения проводилась в динамике через 1,5-9 мес. у 13 детей, 2-хкратно через 3-4 и 5-9 мес. – у 13 пациентов и однократно через 5-9 мес. осмотрено 2 детей. Однократно проведена оценка рубчика на месте введения БЦЖ через 1 год у 30 детей, через 2 года – у 23 пациентов и через 3 года – у

25 практически здоровых детей. Результаты этих исследований приведены в табл. 7 и табл.8.

Как видно из приведенных данных (табл.7), у детей с АтД была выявлена тенденция к более позднему появлению инфильтративной кожной реакции: через 1,5-2 месяца у 7 из 30 детей (23,3%) на месте введения БЦЖ наблюдалось только пятно, в то время как у 69,2% здоровых детей отмечалась папула ($p=0$). В этот срок у 70,0% детей с АтД, как и у детей группы сравнения (69,2%), определялся инфильтрат диаметром от 3 до 8 мм, средний диаметр которого достоверно не отличался в двух сравниваемых группах: $6,2 \pm 0,9$ мм и $3,8 \pm 0,5$ мм, соответственно, $p=0,102$. Стадия инфильтрации местной кожной реакции в этот срок у детей с АтД протекала с образованием пустулы в 3,6 раз чаще, чем у здоровых, $p=0$.

Таблица 7

Распространенность кожных знаков на месте введения вакцины БЦЖ у детей с атопическим дерматитом через 1,5 мес.-9 мес. после вакцинации ¹

Кожный знак	Срок после вакцинации, месяцы					
	1,5-2 (n=30/13)		3-4 (33/28)		5-9 (41/26)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
пятно	$\frac{7}{0}$	$\frac{23,3^*}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
папула-инфильтрат	$\frac{4}{7}$	$\frac{13,3^*}{53,8}$	$\frac{8}{2}$	$\frac{24,2}{7,1}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{2,4}{0}$
инфильтрат-пустула	$\frac{17}{2}$	$\frac{56,7^{**}}{15,4}$	$\frac{12}{3}$	$\frac{36,4^{***}}{10,7}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
рубчик	$\frac{0}{4}$	$\frac{0^{****}}{30,8}$	$\frac{12}{22}$	$\frac{36,4^{***}}{78,6}$	$\frac{39}{25}$	$\frac{95,2}{96,2}$
отсутствие знака	$\frac{2}{0}$	$\frac{6,7}{0}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{3,0}{3,6}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{2,4}{3,8}$

¹ в числителе – дети с АтД, в знаменателе – здоровые дети

При сравнении со здоровыми детьми : * $p=0,013$; ** $p=0,035$; *** $p=0,005$; **** $p=0,009$

Через 3-4 месяца у большинства детей с АтД определялся инфильтрат (60,6%), тогда как в группе здоровых детей только у 17,9%, $p=0$. Достоверных отличий по частоте пустуляции в инфильтративную стадию в

этот срок в обеих группах не выявлено; она встречалась в обеих исследуемых группах с одинаковой частотой (60% и 60%, $p=1,0$). Через 3-4 месяца с момента вакцинации средние значения диаметра инфильтрата у детей с АтД достоверно не изменились в сравнении с предыдущим сроком, так же как и у здоровых детей.

Таблица 8

Выраженность кожного знака на месте введения вакцины БЦЖ у детей с атопическим дерматитом в зависимости от поствакцинального срока ($M \pm m$)

Кожный знак, диаметр в мм	Срок после вакцинации (мес.)		
	1,5 – 2	3-4	5-9
Папула-инфильтрат	$\frac{6,2 \pm 0,9}{3,8 \pm 0,5}$	$\frac{4,4 \pm 0,8}{6,6 \pm 1,3}$	$\frac{5,0 \pm 0}{-}$
Инфильтрат-пустула	$\frac{6,6 \pm 2,9}{4,5 \pm 0,7}$	$\frac{6,6 \pm 1,55}{4,1 \pm 0,5}$	-
Рубчик	-	$\frac{4,0 \pm 0,5}{4,0 \pm 0,2}$	$\frac{4,6 \pm 0,3}{4,0 \pm 0,3}$

Примечание: в числителе дети с АтД, в знаменателе – здоровые дети

Таким образом, стадия инфильтрата в период от 1,5 до 4 месяцев после вакцинации сопровождалась образованием пустулы у 70,7% детей с АтД (в контроле – у 35,7 %, $p=0$), с наибольшей частотой - через 1,5-2 месяца. Через 3-4 месяца только у 36,4% детей с АтД имелся рубчик диаметром от 2 до 7 мм (в контроле – 78,6%, $p=0$). В обеих группах различий по среднему диаметру рубчика не выявлено.

Через 5-9 месяцев у 95,2% детей с АтД на месте введения вакцины БЦЖ определялся рубчик диаметром от 2 до 9 мм, среднее значение которого не отличалось от такового в контроле: $4,6 \pm 0,3$ мм и $4,0 \pm 0,3$ мм, соответственно, $p=0,183$. У детей с АтД крайний срок формирования рубчика на месте введения вакцины БЦЖ наблюдался через 6 месяцев, в то время как в контрольной группе на 1 месяц раньше.

У детей обеих исследуемых групп одномоментно проводилась оценка распространенности кожного поствакцинного рубчика через 1 год, 2 и 3 года после иммунизации БЦЖ. Результаты исследования приведены в табл. 9.

Через 1 год достоверных различий по частоте детей, имеющих рубчик, между двумя сравниваемыми группами не выявлено ($p=1,0$).

Распространенность рубчика на месте введения вакцины БЦЖ через 1-3 года после вакцинации БЦЖ у детей с атопическим дерматитом

Срок после вакцинации	Кожный знак			
	Наличие рубчика		Отсутствие рубчика	
	Абс.	%	Абс.	%
1 год (19/30)	18/28	94,7/93,3	1/2	5,3/6,7
2 года (13/23)	11/22	84,6*/95,6	2/1	15,4/4,6
3 года (9/25)	7/23	77,8/92,0	2/2	22,2/8,0

Примечание: в числителе- дети с АтД, в знаменателе – здоровые дети; по отношению к предыдущему сроку у детей с атопическим дерматитом * $p=0,03$;

Однако у детей с АтД средний диаметр рубчика был меньше, чем в контроле: $3,95 \pm 0,30$ мм и $4,8 \pm 0,30$ мм, соответственно, $p=0,05$ (рис.3). В целом, через 1 год после вакцинации частота детей, имеющих рубчик оптимальной величины (не менее 4-х мм), как в основной, так и в группе сравнения достоверно не отличалась друг от друга (у 83,3% и 81,8%, соответственно).

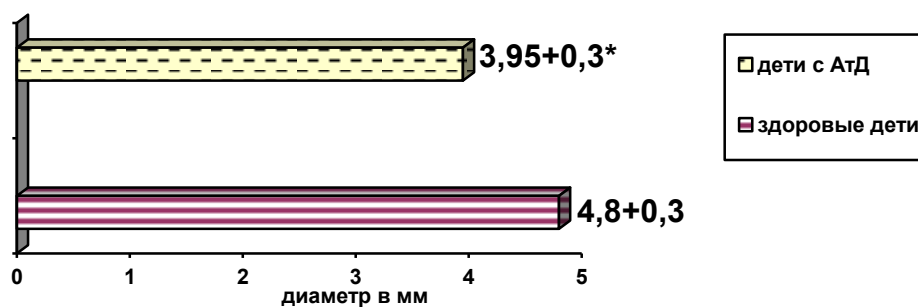


Рис. 3 Выраженность местной кожной реакции у детей с атопическим дерматитом через 1год после вакцинации, * $p=0,05$.

Снижение доли детей с АтД, имеющих поствакцинный рубчик, наблюдалось через 2 года (94,7% и 84,6%, соответственно; $p=0,03$). Через 3 года процент таких детей достоверно не изменился (77,8%). Однако по сравнению со здоровыми детьми, процент детей с АтД, имеющих рубчик, в отдаленный период был меньше (у здоровых детей через 2 года 95,6%, $p=0$; через 3 года – 92%, $p=0,01$). В более поздние сроки после вакцинации (через

2–3 года) у детей с АтД проблема оценки эффективности вакцинации становится еще острее, так как у 15% - 22% детей рубчик отсутствует. Средний диаметр рубчика у детей основной группы с увеличением поствакцинального срока достоверно не изменялся (через 2 года - $4,69 \pm 0,8$ и через 3 года - $4,56 \pm 1,02$; $p=1,0$). Экссудативно-инфильтративная и продуктивная стадии кожной реакции на месте введения БЦЖ совпала у 94,2% детей с манифестацией заболевания. Была установлена высокой степени прямая корреляционная связь между сроком манифестации АтД у детей и сроком активного процесса инфильтративной стадии в коже в месте введения вакцины ($r = +0,893 \pm 0,1$, $p=0$).

Таким образом, у детей с АтД установлены особенности течения кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ: отсроченный характер с более выраженной экссудативно-инфильтративной стадией процесса, более медленное заживление аффекта, образование через 1 год рубчика меньшего диаметра и увеличение доли детей, не имеющих кожного знака через 2-3 года после вакцинации. На основании имеющихся литературных данных, полученные результаты позволяют говорить о более низкой эффективности проведенной противотуберкулезной вакцинации у детей с распространенным среднетяжелым АтД.

4.2. Туберкулиновая чувствительность по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ

Наряду с местной кожной реакцией другим доступным для врача показателем специфического ответа на введение вакцины БЦЖ является туберкулиновая аллергия. Ретроспективный анализ чувствительности к туберкулину был проведен у 41 ребенка с АтД и 50 здоровых детей через 1-3 года после вакцинации БЦЖ по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л, которая проводится ежегодно всем детям с целью выявления инфицирования микобактериями туберкулеза. В основной группе детей в динамике через 1 г., 2 г. и 3 года после вакцинации обследовано 11 пациентов, 2-хкратно через 1 и 2 года – 11 и однократно через 1 год – 19 детей. В группе сравнения динамическое исследование туберкулиновой чувствительности через 1-3 года после иммунизации БЦЖ проведено у 23 детей, 2-хкратно через 2-3 года – у 27 пациентов. Результаты туберкулиновых реакций в зависимости от поствакцинального срока представлены в табл. 10 и табл. 11.

Как видно из данных табл. 10, через 1 год по частоте ПВА (положительная и сомнительная реакции по пробе Манту) у детей обеих групп достоверных отличий не выявлено (78,04% и 86,9%, соответственно; $p=0,137$). В структуре ПВА в обеих исследуемых группах преобладали положительные реакции на туберкулин, однако частота их у здоровых детей была достоверно выше, чем в группе детей с АтД ($p=0,04$), а сомнительные реакции чаще встречались у детей основной группы ($p=0,002$). Через 2 года достоверной разницы по частоте ПВА между детьми с АтД и здоровыми также не выявлено (77,3% и 82%, соответственно; $p=0,484$). Структура ПВА сохранялась прежней, в обеих группах преобладали положительные реакции на туберкулин, частота их так же была выше в группе здоровых детей ($p=0,002$), сомнительные реакции чаще встречались у детей с АтД ($p=0,004$). Через 1-2 года только у 22% детей с АтД и у 16,4% в группе контроля проба Манту не выявила ПВА.

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с атопическим дерматитом через 1- 3 года после вакцинации БЦЖ¹

Срок после вакцинации (годы)	Всего детей	Результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л					
		положительная		сомнительная		отрицательная	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	<u>41</u>	<u>24</u>	<u>58,5*</u>	<u>8</u>	<u>19,5*</u>	<u>9</u>	<u>22,0</u>
	23	19	83,0	1	4,0	3	13,0
2	<u>22</u>	<u>11</u>	<u>50*</u>	<u>6</u>	<u>27,3**</u>	<u>5</u>	<u>22,7</u>
	50	36	72,0	5	10,0	9	18,0
3	<u>11</u>	<u>6</u>	<u>54,6***</u>	<u>2</u>	<u>18,2</u>	<u>3</u>	<u>27,3***</u>
	50	15	30,0***	7	14,0	28	56,0***

Примечание: в числителе значения детей с АтД, в знаменателе – здоровые дети; по сравнению с здоровыми детьми: * $p < 0,05$; ** $p = 0,010$; *** по сравнению с предыдущим сроком у здоровых детей $p = 0,000$;

Через 3 года у детей с АтД ПВА отмечалась чаще (72,7%), чем у здоровых (44,0%) ($p = 0$), в том числе положительная реакция на туберкулин по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л регистрировалась более чем у половины вакцинированных ($p = 0,007$). Отрицательная реакция на туберкулин наблюдалась в 1,9 раза реже, чем у здоровых детей ($p = 0$). У детей с АтД с увеличением поствакцинального срока частота отрицательной реакции на туберкулин достоверно не менялась, так же, как и сомнительной реакции, в отличие от здоровых детей, у которых отмечалось достоверное повышение частоты отрицательных реакций на туберкулин через 3 года после вакцинации, по сравнению с предыдущим сроком ($p = 0$).

Среди положительных проб (табл.11) в обеих группах детей доминировали слабоположительные реакции (5-9мм), но у детей с АтД они регистрировались чаще, чем у здоровых ($p = 0,003$). Через 1 год у детей с АтД туберкулиновая чувствительность средней интенсивности определялась в 1,9 раз реже, чем в группе сравнения ($p = 0,04$), а через 2 года реже в 1,8 раз ($p = 0,034$). Количество реакций средней интенсивности сохранялось

примерно на одном и том же уровне во все сроки после вакцинации БЦЖ. Выраженные реакции (15-16 мм) были единичными и только через 1 – 2 года, в то время как у здоровых детей – до 3-х лет. В наблюдаемый период в обеих группах гиперергические реакции (17 мм и более) не выявлены ни у одного ребенка.

При анализе структуры интенсивности туберкулиновой чувствительности по пробе Манту установлено, что средний диаметр папулы у детей с АтД в первые 2 года был меньше, чем у здоровых детей (через 1 год $p=0,016$; через 2 года $p=0,003$).

Таблица 11

Степень интенсивности к туберкулину в группе положительных реакций пробы Манту у детей с атопическим дерматитом¹ через 1-3 года после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации, годы	Всего детей	Диаметр инфильтрата, мм (M± m)	Чувствительность к туберкулину					
			Слабая		Средней интенсивности		Выраженная	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	24	6,2±1,1*	18	75*	5	20,8*	1	4,2
	19	9,5±0,7	11	57,9	7	39,1	1	4,4
2	11	4,9±1,2**	8	72,7	2	18,2*	1	9,1
	36	9,3±0,6	23	64,0	12	33,3	1	2,7
3	6	5,6±1,5	4	66,7	2	33,3	0	0*
	15	7,9±1,5	9	60,0	5	33,3	1	6,7

Примечание¹ – в числителе значения детей с АтД, в знаменателе – контрольной группы; * $p=0,016$, ** $p=0,003$, по сравнению с здоровыми детьми

У детей с АтД, как и у здоровых детей [90], установлена прямая корреляционная связь высокой степени между диаметром поствакцинового рубчика и величиной папулы по пробе Манту только через 1-год после вакцинации ($r= +0,713±0,02$, $p=0,009$).

Таким образом, у детей с АтД по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 и 2 года с момента вакцинации БЦЖ определяется ПВА

меньшей интенсивности, что указывает на более низкую эффективность вакцинации у них по сравнению со здоровыми детьми [68,69]. Тем самым, можно высказать предположение о более низкой напряженности протективного ПТИ у детей с АтД в эти сроки.

Через 3 года у детей с АтД не произошло снижения частоты положительных реакций по пробе Манту и увеличения частоты отрицательных реакций, как это наблюдалось у здоровых детей. Данные обстоятельства могут свидетельствовать о нарастании туберкулиновой сенсibilизации в результате длительной персистенции в организме вакцинных штаммов БЦЖ у детей с АтД из-за предполагаемой нами недостаточности адаптивного ПТИ. Подтвердить предположение о более низком протективном ПТИ у вакцинированных детей с АтД средней степени тяжести и, вследствие этого более длительной персистенции у них в организме вакцинных штаммов БЦЖ, поддерживающих туберкулиновую сенсibilизацию, невозможно, не имея на сегодня объективных количественных критериев оценки ПТИ. Решение этой проблемы имеет принципиальное значение для оценки степени защищенности детей с АтД от туберкулезной инфекции в первые три года после вакцинации.

Глава 5. Состояние противомикробной защиты у БЦЖ - вакцинированных детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом

Было проведено поперечное одномоментное исследование состояния противомикробной защиты у 77 детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом в фазе ремиссии и 65 детей аналогичного возраста группы сравнения, привитых вакциной БЦЖ на 3-5 день жизни. Исследования проведены через 3-4 мес., 5-9 мес., 1 г., 2 г., 3 г. после вакцинации БЦЖ (поствакцинальный возраст был аналогичен биологическому возрасту детей). При изучении анамнеза этих детей было выявлено, что болели ОРВИ 55 пациентов с АтД (71,4%), в том числе редко (1-3 раза в год) – 43 (78,2%) ребенка, а часто (4 и более раз в год) – 12 (21,8%) детей. На первом году часто болели 9 детей: из них 6 пациентов имели сниженную резистентность, индекс частоты острых заболеваний (ЮЗ) равен 0,33-0,49; 3 ребенка – низкую резистентность, индекс частоты острых заболеваний (ЮЗ) равен 0,5 (Доскина В.А. 2010). При анализе инфекционной заболеваемости у детей старше года выявлено, что у 1 ребенка имелась очень низкая резистентность (ЮЗ=0,67) и у 2 пациентов – сниженная резистентность (ЮЗ=0,41). Таким образом, 15,6% детей с распространенным среднетяжелым АтД по анамнестическим данным имели частую инфекционную заболеваемость.

Оценка состояния естественной противомикробной защиты проводилась методом исследования ФАЛ крови с модифицированным способом ее оценки по индексу активности фагоцитов, соотнесенному со стандартами (ИАФ_{ст}), являющимся интегральным показателем этой системы [42,44]. При значении ИАФ_{ст} 0,7 - 1,4 констатировали нормальный уровень ФАЛ, при значениях меньше 0,7 – недостаточность фагоцитоза, при величине больше 1,4 – его активацию. Полученные результаты исследования ФАЛ крови приведены в табл.12.

Как видно из приведенных данных, средние значения ИАФ_{ст} у детей с АтД как и у здоровых, начиная с 3-4 месяцев и далее до 3 лет, существенно не менялись и достоверно не отличались друг от друга.

При индивидуальной оценке ИАФ_{ст} установлено, что у большинства детей с АтД во все сроки имелись отклонения фагоцитарной защиты от нормы. Через 3-4 месяца они отмечались у 8 детей (53,4%) с одинаковой частотой активации и недостаточности ФАЛ. Через 5-9 месяцев частота различных вариантов фагоцитарной защиты достоверно не отличалась от предыдущего срока. Среди детей с АтД, обследованных через 1 и 2 года после вакцинации, доля детей с отклонением фагоцитарной защиты возросла до 80% (8 из 10 детей через 1 год; $p=0,02$) и 72,8% (8 из 11 детей через 2 года; $p=0,014$). Наименьший процент детей, имеющих отклонение от нормального уровня ФАЛ, определялся у больных с АтД через 3 года после вакцинации (4 из 9 детей; $p=0$).

Таблица 12

Фагоцитарная активность лейкоцитов крови у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации	Показатель ФАЛ	Состояние фагоцитарной защиты							
		ИАФ _{ст}		Норма		Активация		Недостаточность	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-4 мес (n=15/15)	$1,5 \pm 0,3$	<u>7</u>	<u>46,6</u>	<u>4</u>	<u>26,7*</u>	<u>4</u>	<u>26,7*</u>		
	$1,7 \pm 0,6$	5	33,3	9	60,0	1	6,7		
5-9 мес (n=31/20)	$1,2 \pm 0,1$	<u>12</u>	<u>38,7*</u>	<u>10</u>	<u>32,3**</u>	<u>9</u>	<u>29,0***</u>		
	$1,3 \pm 0,1$	15	75,0	3	15,0	2	10,0		
1 г (n=11/10)	$0,9 \pm 0,2$	<u>3</u>	<u>33,3*</u>	<u>2</u>	<u>20,0</u>	<u>6</u>	<u>54,5*</u>		
	$1,3 \pm 0,2$	7	70,0	3	30,0	0	0		
2 г (n=11/11)	$1,5 \pm 0,4$	<u>3</u>	<u>27,2****</u>	<u>4</u>	<u>36,4</u>	<u>4</u>	<u>36,4</u>		
	$1,3 \pm 0,2$	5	45,5	3	27,3	3	27,2		
3 г (n=9/9)	$0,9 \pm 0,2$	<u>5</u>	<u>55,6</u>	<u>1</u>	<u>11,1**</u>	<u>3</u>	<u>33,3</u>		
	$1,1 \pm 0,8$	5	55,6	2	22,2	2	22,2		

Примечание: в числителе - дети с АтД; в знаменателе - здоровые дети; в сравнении со здоровыми * $p=0,000$; ** $p=0,005$; *** $p=0,004$; **** $p=0,01$.

Среди отклонений ФАЛ от нормального уровня у детей с АтД преобладал вариант недостаточности фагоцитоза; на его долю приходилось 55,3% (26 случаев) от всех отклонений ФАЛ. Наибольший процент детей с

недостаточностью фагоцитоза выявлялся более чем у половины детей с АтД через 1 год после вакцинации (54,5%) ($p=0,06$). Через 3-4 месяца, 5-9 месяцев, 2 и 3 года после вакцинации доля детей, имеющих недостаточность фагоцитарной защиты была, меньше и достоверно не отличалась друг от друга.

Активация ФАЛ (среди случаев отклонения от нормы) наблюдалась у 44,7% больных с АтД (21 ребенок), с частотой достоверно не отличающейся в различные сроки: через 3-4 мес., 5-9 мес., 1 г. и 2 г.. Уменьшение доли детей с активацией ФАЛ произошло через 3 года ($p=0$), она определялась у 1 ребенка (11%).

Доля детей с нормальной фагоцитарной активностью среди больных АтД до 2-х лет была меньше, чем доля детей с измененной ФАЛ, и существенно не менялась до 5-9 месяцев. Процент таких детей снизился через 1 год и был наименьшим через 2 года после вакцинации (у 3 из 11 детей). Увеличение доли детей с нормальной ФАЛ крови произошло через 3 года, когда 5 из 9 детей с АтД (55,6%) имели нормальный уровень фагоцитоза.

У детей с АтД выявлены особенности состояния естественной противомикробной защиты в поствакцинальный период после БЦЖ-вакцинации. Недостаточность ФАЛ крови у них определялась чаще, чем у здоровых детей: в целом у 33,8% и 12%, соответственно; $p=0,01$. Через 3-4 месяца после вакцинации доля детей с АтД, имеющих недостаточность ФАЛ, была в 4 раза больше, через 5-9 месяцев - в 2,7 раза больше, чем в группе сравнения. Через 1 год у 6 из 11 больных АтД имелась недостаточность ФАЛ; среди здоровых таких детей не было (рис. 2).

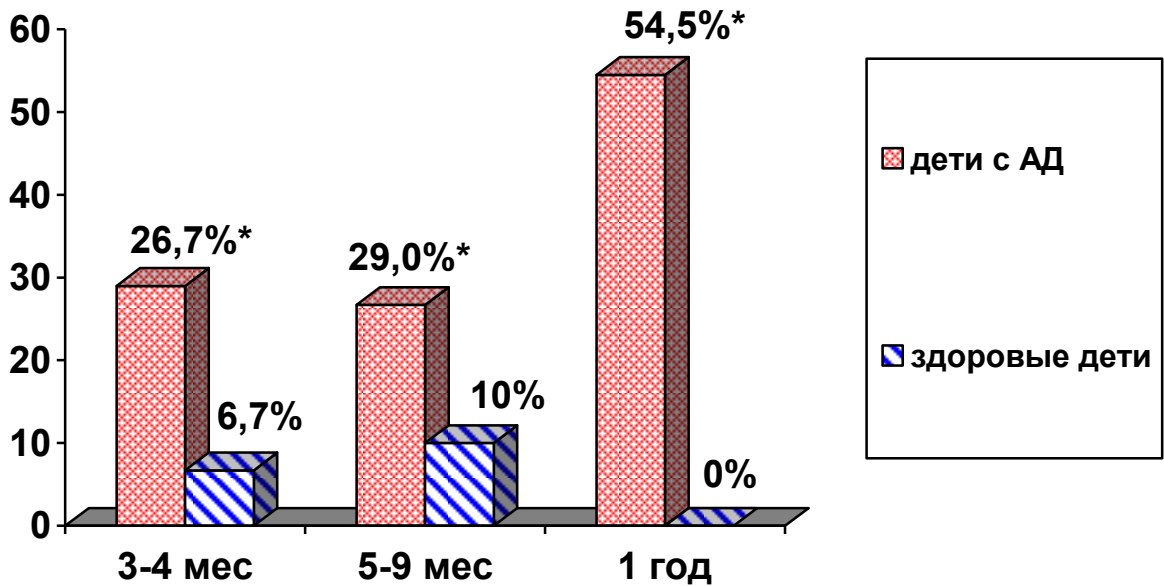


Рис. 4. Частота недостаточности фагоцитоза у детей с атопическим дерматитом (* $p \leq 0,005$)

В период активного БЦЖ-вакцинного процесса (через 3 мес - 1 год) недостаточность фагоцитарной защиты в 5 раз достоверно чаще встречалась у детей основной группы, по сравнению со здоровыми (33,3% и 6,7%, соответственно $p=0$). Через 2 и 3 года после иммунизации БЦЖ между детьми обеих групп по частоте недостаточности ФАЛ достоверных отличий не выявлено (из-за малого числа наблюдений). Среди детей основной группы, имеющих недостаточность фагоцитоза, осложненное пиодермией течение АД отмечалось у 2-х детей в возрасте 5-9 месяцев. Среди детей, часто болеющих ОРВИ, недостаточность фагоцитоза выявлена только у 3 пациентов (2 детей в возрасте 5-9 мес. и 1 ребенок в возрасте 2 лет), остальные дети имели нормальный уровень фагоцитарной защиты.

Таким образом, установлено, что дети с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом после противотуберкулезной иммунизации по уровню фагоцитарной защиты во все наблюдаемые периоды были неоднородны. Только 38,9% из них имели нормальные показатели ФАЛ. В целом, в группе детей с АД в 2,7 раза больше было детей с

недостаточностью фагоцитоза (33,8%), чем среди здоровых вакцинированных детей (12,3%; $p=0,01$).

Глава 6. Формирование противотуберкулезного иммунитета у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ.

Ранее при исследовании местной кожной поствакциной реакции и ПВА после БЦЖ-вакцинации было высказано предположение о формировании менее напряженного протективного ПТИ у детей с АтД. В связи с этим нами были проведены исследования по становлению ПТИ у детей с АтД через 3-4 месяца, 5-9 месяцев и 1,2,3 года после проведенной иммунизации. Для этой цели были использованы следующие специфические показатели: индекс специфического фагоцитоза (ИСФ), отражающий активность специфического иммунного процесса, индекс специфической адгезии лимфоцитов (ИСА) и индекс специфического расположения объектов (ИСПО), отражающие состояние специфического клеточно-опосредованного ПТИ, индекс специфического сдвига титров антител (ИСТ), отражающий процесс развития гуморального специфического иммунного ответа на БЦЖ.

6.1. Специфические изменения фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей с атопическим дерматитом в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ

Для определения специфических изменений ФАЛ крови была использована оригинальная методика диагностического определения специфических изменений ФАЛ крови [43,44,89]. Данная методика дает возможность по специфическим изменениям фагоцитоза, в отношении разных специфических объектов, выявить у вакцинированного ребенка фазу бактериемии (ОФ – Эк/туб) и определить активность вакцинного процесса (ОФ - Эаг/туб) [44.89]. Оценка специфических изменений ФАЛ относительно каждого специфического ОФ проводилась путем вычисления альтернативного унифицированного количественного показателя – ИСФ. Значения ИСФ_{Эк} более 1,5 свидетельствовали о специфическом повышении фагоцитоза, обусловленном микробным (БЦЖ) стимулом непосредственно на фагоциты. Значения ИСФ_{Эаг} более 1,5 свидетельствовали о специфическом повышении фагоцитоза, обусловленным иммунным ответом на вакцину БЦЖ.

Одномоментное исследование специфических изменений ФАЛ крови было проведено у 92 детей с АтД и 123 детей группы сравнения в поствакцинальный период через 3-4 месяца – 3 года. Полученные результаты представлены в табл.13. Как видно из приведенных данных, у вакцинированных детей на протяжении всего исследуемого периода после иммунизации выявлены специфические изменения ФАЛ крови. В отношении каждого вида специфических ОФ были установлены свои закономерности. Как показал анализ средних значений ИСФ_{Эк} у детей с АтД, они были достоверно выше, чем у здоровых детей, на протяжении периода от 3-4 месяцев до 1 года после вакцинации.

Специфические изменения ФАЛ крови у детей с распространенным
среднетяжелым атопическим дерматитом в зависимости от срока после
вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации (n=92/123)	Показатели противотуберкулезного иммунитета(M±m)			
	ИСФ _{Эк}		ИСФ _{Эар}	
	АтД	Здоровые	АтД	здоровые
3-4 мес. (n =17/20)	4,6±1,2*	1,51±0,1	5,4±0,9*	3,29±0,1
5-9 мес. (n =34/25)	3,4±0,8****	1,54±0,39	3,7±0,6	2,64±0,87
1 г. (n=19/30)	3,42±0,68***	1,52±0,12	5,3±1,1*	2,1±0,4
2 г. (n=13/23)	1,9±0,5	1,18±0,98	3,1±0,7	2,87±0,72
3 г. (n=9/25)	1,8±0,4	1,09±0,1	4,2±0,8*	1,29±0,1*****

Примечание: n - в числителе дети с АтД, в знаменателе здоровые дети; у детей с АтД по сравнению со здоровыми детьми в данный срок, * p=0,008; **p=0,02; ***p=0,03; ****p=0,049; У здоровых детей по сравнению с предыдущим сроком, *****p=0,023

Наибольшая средняя величина ИСФ_{Эк} (диапазон значений 0,94-20,0) была выявлена через 3-4 месяца; она была в 3 раза больше, чем у здоровых. Снижение значений ИСФ_{Эк} в 1,4 раза наблюдалось через 5-9 месяцев (диапазон значений 0,79-27,5), однако ИСФ_{Эк} оставался в 2,2 раза больше, чем в контрольной группе. Через 1 год ИСФ_{Эк} снизился в 2,2 раза, по сравнению со сроком 3-4 месяца (диапазон значений 0,56-6,3), но по-прежнему был в 1,75 раза больше, чем у здоровых детей. Через 2 и 3 года после вакцинации достоверных отличий по средним значениям ИСФ_{Эк} между детьми с АтД и здоровыми не выявлено. В группе здоровых средние значения ИСФ_{Эк} на протяжении всего наблюдаемого периода достоверно не изменялись и только до 1 года несколько превышали значения диагностического уровня.

При индивидуальной оценке ИСФ_{Эк} у детей с АтД специфическая реакция в отношении Эк/туб выявлялась на всем протяжении периода наблюдения (с 3 месяцев и до 3 лет), преимущественно в виде повышения ФАЛ. Наибольшая доля вакцинированных детей с этой реакцией установлена через 3-4 месяца и 5-9 месяцев после иммунизации (табл.14). Через 1 год

количество детей, имеющих повышение фагоцитоза Эж/туб, снизилось в 1,5 раза ($p=0$), по сравнению с предыдущим сроком, а через 2 года - еще в 1,2 раза ($p=0$). Новая волна увеличения доли детей с повышенным фагоцитозом Эж/туб (55,6%) установлена через 3 года. Реакция в виде специфического снижения фагоцитоза Эж/туб отмечалась только у 1 ребенка через 3 года после вакцинации.

Таблица 14

Частота специфических изменений ФАЛ крови в отношении Эж/туб у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации (n=92/123)	Варианты реакции					
	Повышение ФАЛ		Снижение ФАЛ		Изменений ФАЛ нет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3-4 мес. (n=17/20)	14/7	82,4/35,0*	0/0	0/0	3/13	17,6/65,0*
5-9 мес. (n=34/25)	24/7	70,6/28,0*	1/0	2,9/0	9/18	26,5/72,0*
1 г. (n=19/30)	9/9	47,4/30,0*/***	0/0	0/0	10/21	52,6/70,0*/****
2 г. (n=13/23)	5/4	38,5/17,3*	0/0	0/0	8/19	61,5/82,7*
3 г. (n=9/25)	5/0	55,6/0*/**	1/0	11,1/0	3/25	33,3/100*/****

Примечание: в числителе дети с АтД, в знаменателе здоровые дети; * достоверные отличия между детьми основной группы и группы сравнения: $p^*=0,000$; $p^*=0,002$; по сравнению с предыдущим сроком у детей с АтД $p^*=0,000$; $p^{**}=0,034$; $p^{***}=0,000$

Таким образом, специфическая реакция в отношении Эж/туб была выявлена у 59 из 92 детей (64,1%)% детей с АтД через 3 месяца – 3 года после вакцинации, преимущественно в виде повышения ФАЛ. С наибольшей частотой (у 9 детей (82,4%)) специфическая реакция наблюдалась через 3-4 месяца с момента вакцинации в экссудативно-инфильтративную стадию кожной местной реакции. С увеличением поствакцинального срока средняя величина ИСФ_{Эж} снижалась к 1 году, так же, как и доля детей, имеющих специфическую реакцию на этот ОФ. Вновь появление специфической реакции на Эж/туб установлено у 66,7% детей с АтД через 3 года с момента вакцинации, но уже без изменения средней величины ИСФ_{Эж}. У здоровых детей специфическая реакция в отношении Эж/туб через 3 месяца – 3 года наблюдалась у меньшего процента детей – 21,9% (у детей с АтД – 61,9%,

соответственно; $p=0$) и появлялась также через 3-4 мес., но только у 1/3 детей, сохраняясь до 1 года. Через 2 года доля детей, имеющих специфическое повышение ФАЛ, снизилась в 1,7 раза, а через 3 года не выявлялась ни у одного здорового ребенка. У детей с АТД через 1-2 года после вакцинации был проведен анализ зависимости величин ИСФ_{Эк}, отражающего фазу бактериемии от значений ИАФст, свидетельствующего об уровне естественной противоиной защиты. Как видно из приведенных данных (рис. 5), специфическое повышение фагоцитоза в отношении Эк/туб у детей со сниженной фагоцитарной защитой выявлялось в 2,6 раза чаще ($p=0$).

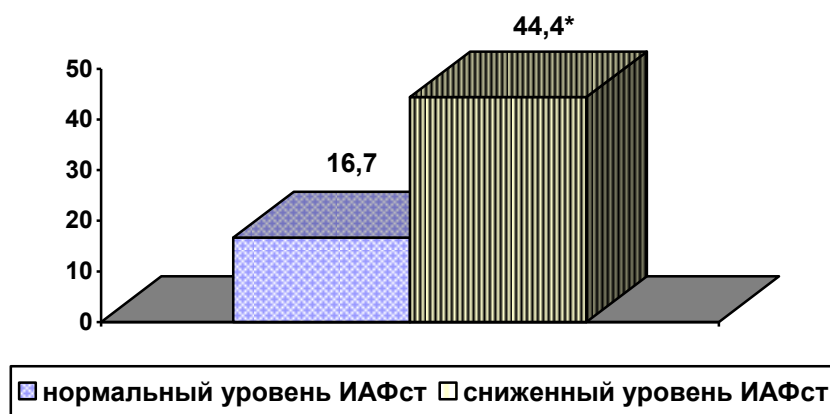


Рис. 5 Частота специфического изменения фагоцитоза Эк/туб у детей с атопическим дерматитом через 1- 2 года после вакцинации БЦЖ в зависимости от уровня фагоцитарной защиты.

Примечание: *по отношению с нормальным уровнем ИАФ_{ст}, $p=0,000$;

По данным Л.П. Санаковой 2008 г., у здоровых детей в эти же исследуемые сроки специфическое повышение Эк/туб выявлялось также чаще у детей со сниженной фагоцитарной защитой, чем у детей с нормальным уровнем ФАЛ крови.

Специфические изменения фагоцитоза в отношении Эаг/туб имели иную закономерность (табл. 15 и табл.16).

Частота специфических изменений ФАЛ крови в отношении Эаг/туб у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации (n=91/123)	Варианты реакции					
	Повышение ФАЛ		Снижение ФАЛ		Изменений ФАЛ нет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3-4 мес. (n=16/20)	13/17	81,3/85,0	1/0	6,3/0	2/3	12,5/15,0
5-9 мес. (n=34/25)	29/22	85,3/88,0	1/0	2,9/0	4/3	11,8/12,0
1 г. (n=19/30)	15/26	78,9/86,7	0/0	0/0	4/4	*/***26,7/13,3
2 г. (n=13/23)	9/17	69,2/73,9	0/0	0/0	4/6	30,8/26,1
3 г. (n=9/25)	8/6	*88,9/24,0**	0/0	0/0	1/19	*/***11,1/76,0**

Примечание: в числителе дети с АД, в знаменателе - здоровые дети; относительно здоровых детей $p^*=0,000$; относительно предыдущего срока у детей с АД, $p^{**}=0,000$, $p^{***}=0,012$.

Специфическая реакция фагоцитов в виде повышения ФАЛ крови выявлялась на всем протяжении периода наблюдения (через 3-4 месяца - 3 года после вакцинации). Средняя величина ИСФ_{Эаг} изменялась волнообразно: она снижалась через 5-9 месяцев и вновь увеличивалась через 1 год, достоверно не меняясь в последующие сроки до 3 лет. Иная закономерность этого показателя была у здоровых вакцинированных детей: ИСФ_{Эаг} достоверно не изменялся на всем протяжении от 3 месяцев до 2 лет ($p>0,05$), и его снижение наблюдалось только через 3 года ($p=0,023$). В сравнении со здоровыми детьми, средние значения ИСФ_{Эаг} у детей с АД были достоверно выше через 3-4 месяца, 1 и 3 года после вакцинации. Через 2 года отличий в обеих группах не выявлено. Через 3 года средняя величина индекса у детей основной группы вновь стала в 3,3 раза больше значений группы здоровых вакцинированных ($p=0$).

При индивидуальной оценке ИСФ_{Эаг} у большинства детей с АД отмечалось специфическое повышение фагоцитоза на протяжении всего периода наблюдения; достоверной разницы по частоте реагирующих в различные сроки не выявлено.

У здоровых детей также, как у детей с АтД, отмечалось специфическое повышение фагоцитоза до 3 лет. До 2 лет поствакцинального периода различий по частоте выявленной специфической реакции в отношении Эаг/туб в обеих группах не установлено. Через 3 года доля детей с АтД, имеющих специфическое повышение ФАЛ, была в 3,7 раза больше, по сравнению со здоровыми, среди которых наблюдалось снижение в 3 раза доли детей со специфической реакцией. В единичных случаях среди детей с АтД в отношении Эаг/туб было выявлено снижение ФАЛ только через 3-4 и 5-9 месяцев после вакцинации. В целом специфическая реакция в виде повышения ФАЛ крови в отношении Эаг/туб у детей с АтД через 3 месяца – 3 года после вакцинации была выявлена у 74 детей (81,53%).

С учетом специфических реакций на оба объекта фагоцитоза (Эаг/туб и Эк/туб) специфические изменения ФАЛ установлены: через 3-4 мес - у 94,1%, через 5-9 мес - у 97,1%, через 1 год - у 78,9%, через 2 года - у 71,4%, через 3 года у 100% детей с АтД.

В поствакцинальный период между динамикой средних значений ИСФ_{Эаг} и ИСФ_{Эк} корреляционной связи не выявлено ($r = + 0,1$; $p > 0,05$), также как и между динамикой процента выявляемых специфических реакций на эти объекты фагоцитоза ($r = + 0,6 \pm 0,3$; $p > 0,05$).

Из-за малого числа случаев, когда отсутствовал поствакцинный рубчик у нас не было возможности провести анализ специфического повышения ФАЛ в отношении Эаг/туб в группе детей с АтД, включенных в это исследование, в зависимости от наличия «кожного знака». Через 2 и 3 года после вакцинации БЦЖ по 2 ребенка не имели «кожного знака». Специфическое повышение ФАЛ было выявлено у обоих, что свидетельствует об имеющемся у них иммунном ответе на вакцину БЦЖ, несмотря на отсутствие кожного знака.

Через 1 год после вакцинации у детей основной группы с оптимальным размером рубчика (не менее 4 мм) достоверно чаще, чем у детей с рубчиком менее 4 мм, наблюдалась специфическая реакция фагоцитов

($p=0,03$)(табл.16). Такая же закономерность наблюдалась и в группе сравнения (84,7% и 65,3%, соответственно; $p =0,002$).

Таблица 16

Выраженность и частота специфического повышения ФАЛ крови в отношении Эаг/туб через 1 год после вакцинации БЦЖ у детей с atopическим дерматитом в зависимости от диаметра поствакцинного рубчика

Диаметр рубчика, мм ($M\pm m$)	ИСФ _{Эаг} ($M\pm m$)	ИСФ _{Эаг} более 1,5 %
2,0 \pm 0,12	2,54 \pm 0,97	66,7
4,6 \pm 0,8	5,95 \pm 0,87	86,0*

Примечание: по отношению к детям с меньшим диаметром рубчика * $p=0,03$

У детей с АтД, имеющих различные варианты результатов пробы Манту, достоверных отличий по частоте специфической реакции в исследуемые сроки не выявлено (табл.17), в отличие от здоровых детей, у которых по данным литературы [90] среди детей с положительной пробой Манту реакция выявлялась достоверно чаще, чем при других вариантах.

Таблица 17

Выраженность и частота специфического повышения фагоцитоза в отношении Эаг/туб, в зависимости от результатов пробы Манту с 2 ТЕ у детей с atopическим дерматитом через 1-2 года после иммунизации БЦЖ

Срок после вакцинации, годы	Результат пробы Манту	Количество детей	ИСФ _{Эаг} ($M\pm m$)	ИСФ _{Эаг} более 1,5	
				Абс.	%
1-2	Положительная	30	4,1 \pm 1,8	21	70
1-2	Отрицательная	9	4,8 \pm 2,6	6	75
1-2	Сомнительная	10	4,2 \pm 1,03	8	80

Обращает на себя внимание то, что при отрицательной пробе Манту специфическое повышение ФАЛ в отношении Эаг/туб установлено у 75% вакцинированных детей с АтД. Согласно данным литературы [90], у здоровых детей также в 73% случаев при отрицательной пробе Манту выявлялась однотипная специфическая реакция. Для оценки эффективности проведенной противотуберкулезной вакцинации исследование ФАЛ крови в

отношении Эаг/туб приобретает большее значение, особенно при отрицательных результатах пробы Манту.

В группе детей с АД, имеющих положительные результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 год после вакцинации, установлена высокая прямая корреляционная связь между средним диаметром папулы и средним значением ИСФ_{Эаг} ($r=+1,0\pm 0$, $p<0,05$). Через 2 года выявлена высокая обратная корреляционная связь между средним диаметром папулы и средним значением ИСФ_{Эаг} ($r = -1,0\pm 0$, $p<0,05$). Установлена достоверная разница в частоте выявления специфической реакции фагоцитов через 1-2 года, в зависимости от среднего диаметра папулы у детей с положительной пр. Манту: реакция выявлялась чаще у детей, имеющих меньший диаметр папулы (табл.18).

Таблица 18

Средняя величина ИСФ_{Эаг} и частота специфического повышения фагоцитоза Эаг/туб, в зависимости от выраженности положительных результатов пробы Манту у детей с atopическим дерматитом через 1-2 года после иммунизации БЦЖ

Поствакци- нальный срок, годы	Диаметр папулы при положительной пробе Манту, мм (M±m)	Количе- ство детей	ИСФ _{Эаг} (M±m)	ИСФ _{Эаг} более 1,5	
				Абс.	%
1	6,86 ± 0,41 *	18	4,8 ± 1,3	15	83,3**
	12,17 ± 0,52	6	6,5 ± 2,4	4	66,7
2	6,25 ± 0,21 *	8	4,01 ± 1,6	5	62,5*
	12,67 ± 0,57	3	1,09 ± 1,9	1	33,3

Примечание: по отношению к большему диаметру папулы - * $p=0,000$; ** $p=0,009$

Таким образом, у детей с АД выявлены специфические изменения ФАЛ крови после вакцинации БЦЖ в отношении каждого из специфических ОФ. Специфическая реакция в отношении Эк/туб выявлялась на протяжении всего периода наблюдения от 3 месяцев до 3 лет, имела волнообразный характер, была более выраженной и сохранялась дольше, чем у здоровых детей. Наибольшая частота детей с повышением ИСФ_{Эк} наблюдалась через 3-4 месяца в экссудативно-инfiltrативную стадию кожной постпрививочной

реакции и 5-9 месяцев после иммунизации. Через 3 года доля детей, имеющих повышение ФАЛ в отношении Эж/туб, вновь увеличилась почти в 2 раза и данная реакция выявлялась у половины детей с АтД. Повышение ФАЛ крови в отношении Эж/туб выявлялось чаще у детей с недостаточностью уровня фагоцитарной защиты, чем у детей с ее нормальным уровнем.

При исследовании ФАЛ крови в отношении Эж/туб отмечалась несколько иная закономерность. Специфические изменения фагоцитоза выявлялись на протяжении всего исследуемого периода от 3 месяцев до 3 лет в виде повышения фагоцитоза Эж/туб. Повышение ФАЛ наблюдалось у 81,3% детей с АтД через 3-4 месяца и у 85,3% детей через 5-9 месяцев. Через 1-2 года после вакцинации доля таких детей незначительно уменьшилась, но данная реакция сохранялась еще у 1/3 детей. Новая волна повышения частоты детей, имеющих специфическое повышение фагоцитоза Эж/туб, отмечалось через 3 года. Установлено, что через 1 год после вакцинации специфическая реакция фагоцитов наблюдалась чаще у детей с оптимальным размером рубчика, чем у детей с рубчиком менее 4 мм. Через 1 год была выявлена прямая корреляционная связь высокой степени между средними показателями выраженности специфического повышения фагоцитоза Эж/туб и диаметром папулы по пробе Манту с 2 ТЕ, а через 2 года – высокой степени обратная корреляционная связь между этими же показателями. У детей с АтД при отрицательной пробе Манту специфическое повышение ФАЛ в отношении Эж/туб установлено у 75% вакцинированных детей.

6.2 Специфическая адгезивная способность лимфоцитов крови у детей с атопическим дерматитом в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ

Специфическое розеткообразование лимфоцитов – демонстративный и методически простой тест определения напряжения клеточного иммунитета, часто используемый в инфекционной иммунологии [90]. Однако при оценке процента специфических розеток тест оказывается недостаточно информативным и чувствительным [Авербах 1979]. Определение специфической адгезивной способности лимфоцитов крови по модифицированному методу, разработанному в ПГМУ коллективом авторов, под руководством профессора В. Н. Каплина, значительно повышает информативность теста [44,45]. Исследование специфической адгезивной способности розеткообразующих лимфоцитов (РОЛ) крови дает возможность определить наличие иммунного ответа на вакцинацию БЦЖ и оценить напряженность адаптивного ПТИ индивидуально у каждого вакцинированного ребенка [44,45]. С целью изучения становления клеточного звена адаптивного ПТИ было проведено одномоментное исследование адгезивной способности РОЛ крови у 63 детей с распространенным среднетяжелым АтД и 100 здоровых детей через 3-4 месяца – 3 года после иммунизации БЦЖ (поствакцинальный срок совпадал с биологическим возрастом). Среди детей основной группы в зависимости от поствакцинального срока было сформировано 5 групп детей. В первую группу вошли 8 детей через 3-4 мес. после вакцинации БЦЖ, во вторую – 21 ребенок через 5-9 мес. после иммунизации, в третью – 16 пациентов через 1 год, в четвертую – 10 пациентов через 2 года и в пятую – 8 пациентов через 3 года после вакцинации БЦЖ. Специфическую адгезию РОЛ крови оценивали индивидуально по альтернативному унифицированному количественному показателю - индексу специфической адгезии (ИСА), отражающему состояние клеточного звена ПТИ, и индексу специфического расположения объектов (ИСРО),

отражающему напряженность адаптивного ПТИ. Величина ИСА выше 1,8 указывала на специфическое повышение адгезии – наличие специфического клеточного иммунного ответа, а ИСА 1,8 и менее – на его отсутствие. Величина ИСРО 2,0 и более свидетельствовала онапряженном адаптивном противотуберкулезном иммунитете. Результаты этих исследований приведены в табл. 19, 20.

Таблица 19

Индекс специфической адгезии РОЛ крови и частота разных вариантов реакции у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации (n=63/100)	ИСА M±m	Диапазон колебаний ИСА	ИСА			
			повышен		норма	
			Абс.	%	Абс.	%
3-4 мес. (n=8/15)	<u>3,7+0,75</u> 8,96±2,78	<u>1,0-7,23</u> 0,9-41,3	<u>6</u> 10	<u>75,0</u> 66,7	<u>2</u> 5	<u>25,0</u> 33,3
5-9 мес (n=21/20)	<u>4,11±1,02</u> 8,41±2,54	<u>0,21-15,5</u> 0,64-35,4	<u>11</u> 18	<u>52,4*/**</u> 90,0	<u>10</u> 2	<u>47,6**</u> 10,0
1 год (n=16/15)	<u>2,14±0,45</u> 9,47±9,01	<u>0,12-7,47</u> (2,1-27,5)	<u>7</u> 15	<u>43,8**</u> 100	<u>9</u> 0	<u>56,2*</u> 0
2 года (n=10/25)	<u>5,2±1,78</u> 7,65±1,68	<u>(0,1-15,3)</u> 0,78-17,3	<u>6</u> 23	<u>60*/**</u> 92,0	<u>4</u> 2	<u>40,0**</u> 8,0
3 года (n=8/25)	<u>7,19±4,87</u> 4,52±1,21	<u>(0,1-36)</u> 0,74-13,1	<u>5</u> 17	<u>62,5</u> 68,0***	<u>3</u> 8	<u>37,5</u> 32,0

Примечание: в числителе дети с АтД, в знаменателе - здоровые дети; *по отношению к предыдущему сроку у детей с АтД $p \leq 0,05$; ** по отношению к здоровым детям $p = 0,02$; *** по отношению к предыдущему сроку у здоровых детей $p = 0,000$

Анализ значений средних величин ИСА у детей с АтД показал, что они были повышены на протяжении всего наблюдаемого поствакцинального периода. При этом отмечался широкий диапазон колебаний значений ИСА – коэффициент вариации был более 33%. Такая же закономерность отмечалась и в группе здоровых: средние значения ИСА, повысившись через 3-4 месяца, оставались стабильно на высоких

цифрах на протяжении всего исследуемого периода, достоверно не отличаясь от средних значений ИСА детей с АтД.

При индивидуальной оценке ИСА наиболее часто специфическая реакция лимфоцитов крови у детей с АтД отмечалась через 3-4 месяца, достоверно не отличаясь от таковой у здоровых детей. Через 5-9 месяцев и 1 год количество детей с диагностически повышенным ИСА снизилось в 1,4 и в 1,7 раза (75% и 43,8%, соответственно; $p=0$), по сравнению со сроком 3-4 месяца. Через 2 года специфическая реакция выявлялась у 60% детей и сохранялась в дальнейшем до 3 лет, достоверно не снижаясь. В отличие от этого, у здоровых через 3 года произошло снижение в 1,4 раза доли детей, имеющих специфическую реакцию лимфоцитов ($p=0$). Во все сроки наблюдения, начиная с 5-9 месяцев, частота пациентов с АтД, имеющих диагностическое значение ИСА, была ниже, чем у здоровых детей. С 3 месяцев до 1 года повышение ИСА отмечалось только у 53,3% детей основной группы (у здоровых – 86%, $p=0$).

При анализе средних значений ИСРО у детей с АтД, установлено, что увеличение данного индекса наблюдалось только через 5-9 месяцев - позднее повышения ИСА. Далее средняя величина ИСРО у детей с АтД оставалась повышенной протяжении всего периода наблюдения, достоверно не отличаясь в различные сроки друг от друга и от средних значений детей группы сравнения (табл.20).

При индивидуальной оценке ИСРО у детей с АтД установлено, что через 3-4 месяца ИСРО не достиг диагностического уровня ни у одного ребенка, тогда как среди здоровых он отмечался у 2 детей (13,3%). Через 5-9 месяцев доля таких детей в основной группе и группе сравнения выросла и определялась примерно с одинаковой частотой. Через 1 год процент детей с АтД, имеющих напряженный ПТИ, достиг своих максимальных значений, но был ниже, чем в группе сравнения. Далее через 2 года в основной группе отмечалось достоверное снижение в 1,4 раза процента

детей с диагностическим уровнем ИСРО, тогда как все здоровые дети имели напряженный адаптивный ПТИ. Через 3 года доля детей со специфической реакцией в обеих группах существенно не отличалась друг от друга; реакция сохранялась, по-прежнему, у 62,5% детей с АтД и частота ее снизилась у здоровых детей до 52% ($p=0,1$). Напряженный ПТИ с 5 месяцев до 2 лет выявлен у 63,8% детей с АтД, в то время как в группе сравнения - у 83,3%, $p=0,004$.

Таблица 20

Индекс специфического расположения объектов и частота разных вариантов реакции у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации (n=63/100)	ИСРО M±m	Диапазон значений ИСРО	ИСРО			
			2,0 и более		менее 2,0	
			Абс.	%	Абс.	%
3-4 мес. (n=8/15)	$\frac{0,63 \pm 0,25}{1,56 \pm 0,87}$	0-1,5 0-2,9	0	0	8	100**
			2	13,3	13	86,7
5-9 мес (n=21/20)	$\frac{5,32 \pm 2,02^*}{2,7 \pm 0,95}$	0-30,3 0-8,5	12	57,1*	9	42,9*
			11	55,0***	9	45***
1 год (n=16/15)	$\frac{4,86 \pm 1,37}{9,67 \pm 4,14}$	0-18,7 0,7-57,8	12	75**/**	4	25*
			14	93,3***	1	6,7
2 года (n=10/25)	$\frac{6,6 \pm 2,8}{7,93 \pm 1,83}$	0,1-27 0,7-48,3	6	60**/**	4	40*
			25	100	0	0
3 года (n=8/25)	$\frac{2,77 \pm 0,86}{5,12 \pm 1,9}$	0,1-6,0 0,5-21,3	5	62,5	3	37,5**/**
			13	52,0***	12	48

Примечание: в числителе дети с АтД, в знаменателе - здоровые дети; *по отношению к предыдущему сроку у детей с АтД $p < 0,05$; ** по отношению к здоровым детям $p < 0,05$; *** по отношению к предыдущему сроку у здоровых детей $p < 0,05$.

У каждого ребенка с АтД проанализированы сочетанные результаты исследований по двум показателям – ИСА и ИСРО, отражающим клеточную форму иммунного ответа на вакцину БЦЖ. Варианты сочетанных реакций представлены в табл. 21.

Как видно из приведенных данных, у детей с АтД частота различных вариантов сочетанных реакций различалась в зависимости от поствакцинального срока. Первой через 3-4 месяца появилась специфическая реакция общей популяции РОЛ (у 75%) в виде диагностического повышения ИСА, что свидетельствовало о возрастании общей антигенсвязывающей способности РОЛ в отношении Эаг/туб. Далее, через 5-9 месяцев у 1/3 детей с АтД появлялась реакция высокоактивных РОЛ в виде диагностического повышения ИСРО, свидетельствующая о развитии напряженного противотуберкулезного иммунитета.

Таблица 21

Распространенность сочетанных специфических реакций РОЛ крови у детей с атопическим дерматитом в зависимости от срока после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации	Всего детей	ИСА более 1,8 ИСРО меньше 2,0		ИСА более 1,8 ИСРО 2,0 и более		ИСА менее 1,8 ИСРО 2,0 и более		ИСА менее 1,8 ИСРО меньше 2,0	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3-4 мес.	8	6	75,0	0	0	0	0	2	25
5-9 мес.	21	4	19,0**	7	33,3	5	23,8	5	23,8
1 г.	16	1	6,2	6	37,5	6	37,5*	3	18,8
2 г.	10	2	20,0	4	40,0	2	20*	2	20,0
3 г.	8	0	0	5	62,5**	0	0	3	37,5*

Примечание: по отношению к предыдущему сроку *p=0,002 и **p=0,02;

Оптимальный вариант двух специфических реакций (повышенной функциональной активности общей популяции РОЛ и высокоактивных РОЛ) был преобладающим у детей с АтД через 2-3 года и выявлялся в этот период у 50% больных. Доля детей, у которых не выявлялась специфическая реакция лимфоцитов, существенно не изменялась в первые 2 года после вакцинации, однако их количество возросло через 3 года.

Было проведено исследование связи двух специфических показателей адгезии (ИСА и ИСРО) с уже известными критериями,

которыми руководствуются врачи при оценке эффективности вакцинации. Изучена частота специфических реакций РОЛ крови у детей в зависимости от наличия прививочного рубчика через 1-2 года после вакцинации. Установлено, что у 60% детей с АтД, не имеющих рубчик, наблюдались обе специфические реакции РОЛ, что не расходится с данными литературы по исследованию такой же закономерности у здоровых детей [90].

Была изучена зависимость средних значений ИСА и ИСРО от диаметра поствакцинального рубчика у детей с АтД через 1 год после вакцинации. Как видно из приведенных данных (табл.22), через 1 год у детей с АтД выявлена прямая высокая корреляционная связь среднего диаметра рубчика со средней величиной ИСА ($r = +1,0$, $p = 0,04$). У детей через 2- 3 года после вакцинации такой зависимости не установлено.

Таблица 22

Величина ИСА и ИСРО, в зависимости от диаметра рубчика через 1 год после вакцинации, у детей с атопическим дерматитом

Диаметр рубчика, мм (M±m)	ИСА (M±m)	ИСРО (M±m)
2,00±0,0	2,1±0,7	3,3±1,6
5,3±0,2*	2,6±0,6	8,1±4,0

Примечание: * между рубчиками разного диаметра; $p=0$; ** между ИСА; $p=0$

У детей с АтД через 1-2 года после вакцинации БЦЖ не выявлено корреляционной связи средних значений ИСА и ИСРО в зависимости от чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л (табл. 23).

Таблица 23

Выраженность специфических реакций РОЛ, крови в зависимости от туберкулиновой чувствительности у детей с атопическим дерматитом через 1-2 года после вакцинации БЦЖ

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Количество детей	ИСА (M±m)	ИСРО (M±m)

Положительная, в том числе папула, мм	26	4,2±1,5	8,7±1,9
6,75±0,31	11	3,5±2,2	4,1±0,8
12,63±0,41	15	7,1±2,2	8,8±0,7
Сомнительная	10	3,1±2,5	4,2±2,3
Отрицательная	8	2,2±3,5	3,3±0,7

Выявлена зависимость частоты специфической реакции по ИСА от наличия или отсутствия ПВА по пробе Манту (рис. 6): у детей с ПВА чаще, чем у детей с отрицательной пробой, выявлялось повышение специфической адгезии лимфоцитов: 39% и 16,7% соответственно, $p=0,049$. Такой закономерности в отношении ИСРО не установлено. Обращает на себя внимание то, что у 30,4% детей с отрицательным результатом пробы Манту выявлялся напряженный ПТИ, и у 16,7% регистрировалась специфическая иммунная реакция по ИСА.

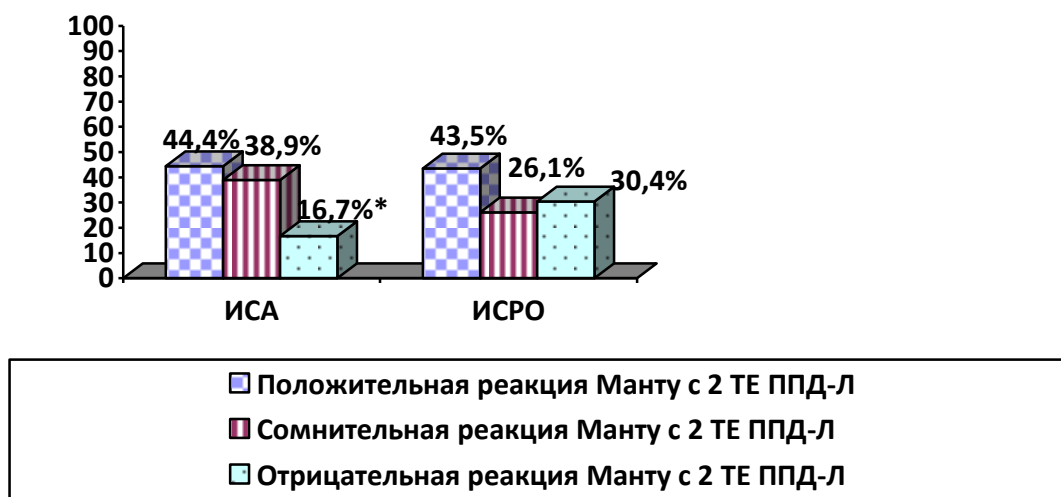


Рис. 6 Частота диагностического повышения ИСА и ИСРО, в зависимости от туберкулиновой чувствительности у детей с АтД, через 1-3 года после иммунизации.

* $p \leq 0,05$

Нами была проанализирована взаимосвязь между динамикой частоты ПВА у детей с АтД через 1-2 года после вакцинации БЦЖ и динамикой частоты напряженного ПТИ. Установлена высокая прямая корреляционная связь между этими специфическими показателями у детей

с АтД через 1- 2 года ($r = +1,0 \pm 0$; $p = 0,04$). Корреляционной связи между динамикой ИСФ_{Эар} и ИСА в поствакцинальном периоде через 1-2 года не выявлено ($r = 0,5 \pm 0,75$, $p > 0,05$).

Таким образом, у детей с АтД установлено специфическое повышение адгезивной способности РОЛ крови через 3 месяца - 3 года после вакцинации БЦЖ. Первой (у 75% пациентов через 3-4 месяца) появлялась реакция в виде повышения специфической адгезивной способности общей популяции РОЛ крови (по ИСА). Она носила волнообразный характер: через 5-9 месяцев наблюдалось снижение частоты, сохраняющееся до 1 года и через 2 года - новая волна небольшого повышения без дальнейшей динамики до 3 лет. Позднее, через 5-9 месяцев у 57% детей с АтД, появлялась реакция в виде повышения специфической адгезивной способности высокоактивных РОЛ (по ИСРО). Ее наличие свидетельствовало о появлении напряженного ПТИ. Наибольшая частота детей имеющих напряженный ПТИ (75%), выявлен через 1 год после вакцинации. Оптимальный вариант реакции, свидетельствующий об имеющейся клеточной форме иммунного ответа на вакцину БЦЖ и напряженном противотуберкулезном иммунитете (ИСА и ИСРО выше диагностического уровня), отмечался у 62,5 % детей с АтД через 3 года после вакцинации. Специфический ПТИ не был выявлен через 1-2 года у 18,8% - 20% детей с АтД; через 3 года процент таких детей возрос до 37,5% ($p = 0$).

У детей с АтД установлены следующие особенности специфической адгезивной способности РОЛ крови. Во все сроки наблюдения, начиная с 5-9 месяцев, частота детей с АтД, имеющих диагностическое значение ИСА, на протяжении всего срока наблюдения была ниже, чем у здоровых детей. У пациентов с АтД снижение доли детей, имеющих специфическую реакцию лимфоцитов установлено через 5-9 месяцев, в то время как в группе сравнения это снижение наблюдалось только через 3 года ($p = 0$). Напряженный ПТИ начал формироваться у детей с АтД позднее (через 5-9

месяцев), чем у здоровых (через 3-4 месяца), и через 1-2 года выявлялся реже, чем в группе сравнения. С удлинением поствакцинального срока до 3 лет частота детей с АтД, имеющих напряженный ПТИ, существенно не изменялась, в то время как в группе сравнения через 3 года наблюдалось снижение доли детей с напряженным ПТИ. Вследствие этого к концу периода наблюдений достоверной разницы по частоте между детьми с АтД и здоровыми, имеющими напряженный ПТИ, не установлено.

6.3 Состояние специфического гуморального иммунитета у детей с атопическим дерматитом в поствакцинальный период после иммунизации БЦЖ

У детей с АтД после вакцинации БЦЖ проведено исследование гуморального звена специфического ПТИ с помощью метода диагностического исследования титров антител в РНГА с модифицированной индивидуальной оценкой результатов по альтернативному унифицированному показателю – индексу специфического сдвига титров антител (ИСТ) [44,46]. У детей до 1 года значения ИСТ более 2,0, а у детей после 1 года значения ИСТ более 4,0 указывали на специфический сдвиг титра антител, свидетельствующий о повышенной продукции противотуберкулезных антител (ПТАТ). Значения ИСТ ниже 2,0 (дети до 1 года) и ниже 4,0 (дети старше 1 года) свидетельствовали об отсутствии специфического гуморального ответа [90]. Результаты этих исследований приведены в табл.24. Одномоментные исследования были проведены у 76 детей раннего возраста с АтД и 96 здоровых детей в возрасте 3-4 мес., 5-9 мес., 1 г., 2 г. и 3 года (возраст детей совпадал с поствакцинальным сроком).

Как видно из приведенных данных, повышенный синтез ПТАТ наблюдался у детей с АтД на протяжении от 3-4 месяцев до 2 лет с момента вакцинации БЦЖ. Наибольшая средняя величина ИСТ и частота диагностического уровня ИСТ наблюдалась у детей с АтД через 3-4 месяца в экссудативно-инfiltrативную фазу постпрививочной кожной реакции. Через 5-9 месяцев в группе детей с АтД наблюдалось снижение средних значений ИСТ и частоты специфического сдвига титров АТ: величина ИСТ снизилась в 4,3 раза и достоверно не отличалась от таковой в группе здоровых детей. Через 1 год среднее значение ИСТ, как и доля детей с повышенным титром ПТАТ, достоверно не изменились относительно предыдущего срока. Через 2 года по средним значениям ИСТ динамики не выявлено, однако наблюдалось увеличение в 1,8 раза доли детей с

повышенной продукцией ПТАТ ($p=0,023$). Через 3 года детей с повышенным специфическим гуморальным ответом в обеих сравниваемых группах не выявлено.

Таблица 24

Характеристика развития специфического антителообразования у детей с атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ

Срок после вакцинации	Количество детей (n)	ИСТ $M \pm m$	Диапазон значений ИСТ	ИСТ повышен, %
3-4 мес.	17/15	$9,22 \pm 3,49^{**}$ $1,21 \pm 0,14$	$0,3 - 32,0$ $0,5 - 2,0$	$55,6^{**}$ 0
5-9 мес.	21/20	$2,12 \pm 0,82$ $1,71 \pm 0,46$	$0,5 - 16,0$ $0,5 - 4,0$	$33,3^{*/***}$ 14,3
1 год	19/15	$1,79 \pm 0,43$ $2,9 \pm 0,9$	$0,25 - 6,0$ $0,5 - 16,0$	$18,8^{**}$ 25,0
2 года	10/25	$6,58 \pm 3,95^{**}$ $1,46 \pm 0,3$	$0,25 - 32,0$ $0,5 - 8,0$	$33,3^{*/****}$ 4,0
3 года	9/21	$0,98 \pm 0,27$ $1,0 \pm 0,16$	$0,63 - 2,5$ $0,25 - 2,0$	0 0

Примечание: в числителе – дети с АД, в знаменателе – здоровые дети; по отношению к предыдущему сроку у детей с АД (* $p=0,000$; ** $p=0,03$); по отношению к здоровым детям -*** $p=0,003$; **** $p=0,000$

В результате проведенных исследований у детей с АД выявлены следующие особенности специфического антителообразования. Повышенный синтез ПТАТ наблюдался у них через 3-4 месяца с момента вакцинации БЦЖ, в то время как у здоровых детей в этот поствакцинальный срок реакция уже не определялась. У детей с АД специфический гуморальный иммунный ответ в первые 2 года после вакцинации наблюдался в 2,8 раза чаще, чем в группе сравнения (30,3% и 10,7%, соответственно; $p=0$), особенно - через 3-4 месяца в экссудативно-инфильтративную стадию кожной местной постпрививочной реакции. Средние значения ИСТ в первые 3-4 месяца после вакцинации у детей с АД были в 7,6 раза больше. Через 3 года в группе детей с АД повышения синтеза ПТАТ не отмечалось, как и у здоровых вакцинированных детей.

У детей с АтД выявлена высокая обратная корреляционная связь между частотой ИСТ и частотой ИСРО в поствакцинальном периоде ($r = -0,8 \pm 0,2$, $p = 0,03$). Корреляционные связи между частотой диагностических значений ИСТ и ИСФ_{Эар}, ИСТ и ИСФ_{Эк}, ИСТ и ИСА не установлены.

Таким образом, у детей с АтД после вакцинации БЦЖ при исследовании специфического гуморального иммунного ответа было установлено, что повышение синтеза ПТАТ имело волнообразный характер, как и у здоровых детей, и определялось с 3-4 месяцев до 2 лет у ограниченного числа детей (30,3%), но чаще, чем у здоровых детей. Максимальная доля детей с диагностическим титром ИСТ и наибольшее среднее значение ИСТ выявлено через 3-4 месяца в инфильтративную стадию кожной вакцинной реакции, со снижением этих показателей в последующие сроки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок Г. (мал.), 4 месяца, родился с массой 3480 г., длиной 51 см., от 6 беременности, 3 срочных родов. Беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, угрозы невынашивания в сроке 13-14 недель, хронического пиелонефрита, варикозной болезни нижних конечностей, хронической внутриутробной гипоксии плода, хронической фето-плацентарной недостаточности в 33 недели. Маме 26 лет, вредных привычек и профессиональных вредностей нет. В семье имеются еще 2 ребенка: мальчик 5-ти лет, страдающий бронхиальной астмой и девочка 6 лет с атопическим дерматитом. Дедушка по линии матери так же страдает бронхиальной астмой. После рождения к груди приложен через 2 часа. Ребенок иммунизирован вакциной БЦЖ в роддоме на 3-и сутки жизни, выписан – на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Исключительно на грудном вскармливании находился до 2-х месяцев, затем был переведен на вскармливание коровьим молоком, после чего мама отмечает появление на коже щек, наружных поверхностей плечей, предплечий, голеней обильную папулезную ярко-красную сыпь, сопровождающуюся умеренным зудом. В ОАК на фоне манифестации заболевания отмечался лейкоцитоз $26,0 \times 10^9$, эозинофилия 40%(10400). У ребенка изменился характер стула, он стал частым, до 10 раз в сутки, разжиженным. ОРВИ не болел. Динамика прививочной реакции: в 1 мес. – пятно 5 мм, в 2 мес. – папула 3 мм, в 4 мес. – рубчик 3 мм. Реакции периферических лимфоузлов не отмечалось. В 4 месяца в связи с прогрессированием заболевания был госпитализирован в стационар для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении в отделение на щеках, наружных поверхностях плеч, предплечий, голеней отмечалась яркая папулезная сыпь, эксфолиации. Ребенку был выставлен диагноз распространенного АтД средней степени тяжести, младенческой формы, фаза обострения. Из сопутствующей патологии у ребенка имелся рахит I, период разгара, подострое течение; гипохромная анемия легкой степени;

перинатальное поражение ЦНС, ранний восстановительный период, синдром двигательных и висцеральных дисфункций; дисбактериоз кишечника II ст. субкомпенсированный. Масса ребенка 7850 г., рост- 63 см, ОГр – 45 см., ОГ – 42 см. На месте прививки БЦЖ определялся рубчик диаметром 3 мм. Пальпаторно определялись подмышечные лимфоузлы до 0,5-0,7 см в диаметре. В клиническом анализе крови эритроциты – $4,0 \times 10^{12}$, гемоглобин – 109, лейкоцитоз 15×10^9 , эозинофилы - 1% (150), палочкоядерные – 0, сегментоядерные – 15 (2250), лимфоциты – 77 (11550), моноциты – 7 (1050), СОЭ – 5 мм/ч. Общий Ig E был повышен до 372 МЕ/мл. В иммунограмме – лейкоциты 10,8, лимфоциты – 49%, Т-клетки – 55% (2910), Тх – 52% (2751), Ту – 49% (2593), Тчув – 6% (917), IgA – 0,19 г/л, IgM – 0,40 г/л, IgG – 6,13 г/л, ЦИКи – 0,13, ФЧ – 1,1 (45%), КАФ – 0,78. Ребенку было проведено следующее лечение: Смесь Прегестимил 150 мл/6 р/д, дексазон 4 мг в/м № 1, полисорб 5 мл x 2 р/д per os, супрастин 6 мг x 2 р/д per os, линекс, креон, местно – Элоком крем. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в клинической картине, высыпания и зуд значительно уменьшились, сохранялась легкая гиперемия и сухость кожи щек и наружных поверхностей голеней. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз 25×10^9 , эозинофилы - 49% (12250), палочкоядерные – 0, сегментоядерные – 8 (2000), лимфоциты – 36 (9000), моноциты – 7 (1750), СОЭ – 15 мм/ч. ИАФст был равен 0,34 (норма 0,7 – 1,4). Исследование специфических изменений фагоцитоза: ИСФ_{Эаг} - 3,06 (норма 0,6 – 1,5), ИСФ_{Эк} 1,18 (норма 0,6 – 1,5). Исследование специфической адгезии лимфоцитов крови: ИСА - 7,23 (норма до 1,8), ИСПО - 0,44 (норма до 1,9). Исследование специфического антителообразования с помощью РНГА: ИСТ – 0,5 (норма у детей до 1 года – более 1,0). Таким образом, у ребенка с распространенным среднетяжелым АтД, имеющим отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям, манифестация заболевания произошла в возрасте 2-х месяцев. Провоцирующим фактором явился перевод ребенка на вскармливание коровьим молоком. БЦЖ-вакциныый процесс закончился

формированием на месте введения вакцины рубчика малого диаметра ($d = 3$ мм). У пациента отмечалась сниженная противои инфекционная защита по ИАФст, имелась высокая активность БЦЖ-иммунного процесса, хорошо выраженный клеточный иммунный ответ (по ИСА), отсутствовал специфический гуморальный ответ (по ИСТ) и напряженный адаптивный ПТИ (по ИСРО).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся современная ситуация, характеризующаяся неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу [4,6,7,8] и негативными тенденциями в состоянии здоровья детей [22,23], обуславливает актуальность изучения вопроса иммунопрофилактики туберкулеза у детей. Увеличение охвата детей профилактическими прививками против туберкулеза, играющими основную роль в защите от этого заболевания, не привело к снижению инфицированности МБТ и заболеваемости туберкулезом детей. Возможно, одной из причин такой ситуации является рост числа детей со сниженной противoinфекционной защитой, обусловленной недостаточностью клеточного звена иммунитета, включая фагоцитоз, имеющих ведущее значение в защитных реакциях против МБТ [22,23,25]. Оба феномена отмечаются при АтД, являющимся одним из ведущих аллергических заболеваний детей раннего возраста, и доля которого в настоящее время неуклонно растет [1,2,10,16,20,97]. Влияние АтД на становление и развитие ПТИ у вакцинированных детей не изучено. Единственными критериями индивидуальной и популяционной эффективности проведенной БЦЖ-вакцинации, которые используются для этой цели в настоящее время, являются размер кожного знака на месте введения БЦЖ и туберкулиновые пробы [40,47,69], контроль за которыми возложен на педиатров общей лечебной сети. Однако эти критерии не отражают истинной невосприимчивости детей к туберкулезной инфекции, особенно при отсутствии рубчика на месте введения БЦЖ, отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, трудностей интерпретации результатов исследования чувствительности к туберкулину у лиц с аллергической патологией [16,18,21,26,27,50,51]. В отдаленные сроки после иммунизации БЦЖ при анализе вакцинального статуса ребенка эти критерии вообще утрачивают свое значение [40,68,69,70]. В связи с этим проблема контроля за состоянием ПТИ после вакцинации БЦЖ у детей с АтД остается нерешенной. В Пермском государственном медицинском университете

коллективом ученых под руководством заслуженного деятеля науки профессора В.Н.Каплина был разработан комплекс оригинальных методов «нетрадиционной» инфекционной иммунологии, основанных на выявлении специфических реакций клеток крови и антител на микробы. Доказана высокая эффективность этих методов в индивидуальной оценке поствакцинальных событий на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса и в клинических условиях у здоровых детей и детей с белково-энергетической недостаточностью после вакцинации БЦЖ [90]. Комплекс данных методов, включающий исследование специфической реакции фагоцитов крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови и продукции противотуберкулезных антител, был взят для контроля вакцинированных детей с распространенным среднетяжелым АтД с целью изучения у них особенностей становления адаптивного противотуберкулезного иммунитета после вакцинации БЦЖ.

Для решения поставленных задач были сформированы 2 группы детей. Основную группу составил 121 ребенок с распространенной формой АтД средней степени тяжести в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет, иммунизированный вакциной БЦЖ на 3-5 сутки жизни. Группу сравнения составили 123 здоровых ребенка: 17 детей (13,9%) 1-й группы здоровья и 106 детей (86,1%) 2-й А группы здоровья, иммунизированные вакциной БЦЖ на 3-5 день жизни, сопоставимые по возрасту и поствакцинальному сроку с детьми основной группы.

Диагноз распространенной средней степени тяжести формы АтД был поставлен детям согласно международным критериям Hainifin and Rajka (1980), с учетом российского национального согласительного документа [77]. У всех детей отмечались типичные клинические симптомы начальных проявлений АтД младенческой и детской формы с распространенным характером поражения кожи и обострениями от 3-х до 5 раз в год. В результате анализа анамнеза детей с АтД, проведенного на основании анкетирования родителей, изучения первичных медицинских документов

(истории развития ребенка ф.112/у, карты наблюдения в ДДУ ф.026/у, истории болезни стационарного больного ф.003/у), была выявлена отягощенная наследственность по аллергии у 70,2% детей, в том числе со стороны матери у 39,3% детей, отца – у 18,0%, со стороны обоих родителей – у 12,4%, других близких родственников – 30,4%. Так же установлено, что начало клинических симптомов заболевания у 84,3% детей было обусловлено аллергией к белкам коровьего молока: у 56,9% детей при переводе на искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями на основе коровьего молока или коровьим молоком, и у 43,1% детей при избыточном употреблении матерью цельного коровьего молока в период естественного вскармливания. Установлено, что начальные симптомы АтД появились у 92 детей (76,03%) в возрасте 1–3 месяцев жизни, у 22 детей (18,2%) - в возрасте 4 - 6 месяцев, у 3(2,5%) детей - во втором полугодии жизни; у 4-х детей – в 1 год (3,3%). Средний возраст манифестации АтД $3,25 \pm 0,38$ мес. Начало заболевания у большинства детей совпало с активным БЦЖ-вакцинным процессом на коже в месте введения вакцины. У 94,2% детей в этот период наблюдалась экссудативно-инфильтративная стадия кожной реакции ($r = 0,893$; $p=0$). При изучении резистентности организма детей на первом году жизни, в период активного становления ПТИ, установлено, что дети с АтД болели ОРВИ легкой степени до 3-х раз в год в 3,9 раз чаще, чем их здоровые сверстники (78,2,5% и 20,3%, соответственно; $p=0$), и 16,4% детей с АтД имели сниженную резистентность по сравнению со здоровыми детьми в этот же период жизни (болели ОРВИ 4 и более раз в год).

Таким образом, полученные результаты о высокой отягощенной наследственности по аллергии, сроках манифестации, преимущественной роли белков коровьего молока в развитии АтД у детей раннего возраста, согласуются с данными других исследователей [1,2,3,10,16,19,20,30,122,127,130].

В связи с тем, что местная прививочная реакция рассматривается как один из критериев, по которому судят об иммунизирующем эффекте вакцины БЦЖ [40,69,83], и то, что у детей с АтД она протекала на фоне активного аллергического процесса, нами были изучены особенности ее течения. Для этого у 38 детей с АтД и 67 здоровых детей была проведена оценка местной кожной реакции по характеру (пятно, инфильтрат, инфильтрат-пустула, рубчик) и величине кожных знаков (по диаметру в мм). Были выявлены следующие её особенности у детей с АтД: тенденция к более позднему появлению (через 1,5-2 месяца у 23,3% детей с АтД и 100% у здоровых детей соответственно, $p=0$); более частое образование пустулы в стадию инфильтрации (70,7% и 35,7%, соответственно; $p=0$), особенно в начальном периоде инфильтрации (80,9% и 22,2%, соответственно; $p=0$); более позднее формирование рубчика на месте введения БЦЖ через 3-4 месяца (36,4% и 78,6%, соответственно; $p=0,03$) и более длительный период заживления первичного аффекта (до 6 месяцев). Такое течение кожной реакции с более выраженной неспецифической фазой вакцинного процесса, можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями кожи и характерной реактивностью детей-атопиков. Известно, что для этих больных характерно снижение клеточно-медиированного иммунитета в самой коже, более выраженная воспалительная реакция в коже за счет высвобождения в большом количестве таких медиаторов как гистамин, нейропептиды, провоспалительные цитокины [30,49,56,58,78,98,125,127,132], а также снижение регенерационных свойств клеток эпидермиса [96,97,125,127,132,133,160]. Для оценки эффективности вакцинации в клинической практике рекомендуется ориентироваться на наличие кожного знака и размер поствакцинного рубчика через 1 год после вакцинации [69]. Чем больше диаметр рубчика через 1 год после вакцинации, тем выше эффективность по индексу защиты [40,68,69]. Об эффективности иммунизации после БЦЖ-вакцинации свидетельствует рубчик диаметром не менее 4 мм [68,69]. Установлено, что средний диаметр рубчика (в мм) у детей

с АтД через 1 год после вакцинации был достоверно меньше, чем у здоровых сверстников ($3,95 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,3$, $p=0,05$). Согласно данным А.И. Тогуновой 1955 г. и Л.А. Митинской 1966 г., местная кожная реакция на введение вакцины БЦЖ, отражает иммунные процессы, идущие в иммунокомпетентных органах (региональных, других лимфатических узлах, селезенке, легких). С учетом этих данных можно предположить, что у детей с АтД эффективность БЦЖ-вакцинации ниже, чем у здоровых детей. Позднее начало формирования кожной реакции и меньший диаметр поствакцинового рубчика через 1 год после иммунизации, которые были выявлены у детей с АтД, могут свидетельствовать о недостаточности клеточно-опосредованного звена специфического иммунитета.

С увеличением поствакцинального срока среди детей с АтД по сравнению со здоровыми, отмечалось повышение доли лиц, не имеющих кожного знака, превышающей таковую у здоровых детей: через 2 года – 15,4% и 4,6%, соответственно; $p=0$; через 3 года – 22,2% и 8,0%, соответственно; $p=0$. В результате полученных данных, оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у таких детей по поствакцинному знаку в отдельные сроки становится затруднительной, что требует для этой цели поиска других методов исследования.

Наряду с кожной местной реакцией другим доступным для врача показателем специфической иммунологической перестройки организма на введение вакцины БЦЖ является степень выраженности туберкулиновой аллергии, связь которой с ПТИ тем теснее, чем короче срок с момента вакцинации [40, 69]. Для исследования ПВА была использована проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, которая проводится всем детям ежегодно, начиная с 1 года жизни, с целью туберкулинодиагностики туберкулезной инфекции. ПВА была изучена у 41 ребенка с АтД и 50 здоровых детей через 1 - 3 года после вакцинации БЦЖ.

При оценке ПВА было установлено, что через 1 и 2 года после вакцинации у детей с АтД в сравнении со здоровыми детьми достоверно

реже наблюдались (через 1 год - 58,5% и 83%, соответственно; $p=0$; через 2 года - 50% и 72%, соответственно; $p=0,002$) и были менее выраженными положительные реакции на туберкулин (диаметр папулы в мм через 1 год - $6,2\pm 1,1$ и $9,5\pm 0,7$, соответственно; $p=0,016$; через 2 года - $4,9\pm 1,2$ и $9,3\pm 0,6$, соответственно; $p=0,003$). Среди положительных результатов по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л преобладали слабоположительные реакции, так же, как в группе сравнения, однако у детей с АтД через 1 год они наблюдались чаще (у 75% детей с АтД, у 57,9% - здоровых; $p=0,016$). У детей с АтД через 2 года туберкулиновая чувствительность средней интенсивности определялась в 1,8 раз реже, чем у здоровых детей ($p=0,034$). Через 1 и 2 года у детей основной группы наблюдалась также большая частота сомнительных реакций по сравнению со здоровыми детьми (через 1 год 19,5% и 4%, соответственно; $p=0,002$; через 2 года 27,3% и 10%, соответственно; $p = 0,004$).

Установлено, что у детей с АтД с увеличением поствакцинального срока в период от 1 года до 3 лет частота различных вариантов реакции на туберкулин достоверно не менялась. Преобладали положительные и сомнительные реакции, в отличие от здоровых детей, у которых через 3 года после вакцинации отмечалось достоверное снижение частоты положительных реакций и повышение частоты отрицательных реакций на туберкулин с 18% через 2 года до 56% через 3 года, $p=0$.

Таким образом, установлено, что дети раннего возраста с АтД распространенной формой средней степени тяжести имеют менее выраженную ПВА, отличающуюся монотонным характером динамики на протяжении 1-3 лет, в отличие от здоровых детей. Учитывая тот факт, что выраженность ПВА к туберкулину отражает состояние протективного иммунитета [68,69], можно предположить, что у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным АтД отмечается более низкий уровень адаптивного ПТИ, чем у их здоровых сверстников. Через 3 года у детей с АтД не произошло снижения частоты положительных реакций, как наблюдалось у здоровых детей в те же сроки. Это может свидетельствовать о

нарастании туберкулиновой сенсбилизации в результате длительной персистенции в организме вакцинных штаммов микобактерий в силу предполагаемой нами недостаточности адаптивного ПТИ. Подтвердить предположение о более низком протективном ПТИ и вследствие этого более длительной персистенции вакцинных штаммов БЦЖ в организме вакцинированных детей с АтД средней степени тяжести возможно только имея объективные количественные критерии оценки ПТИ.

Имеющиеся данные других исследователей о влиянии аллергической патологии на туберкулиновую чувствительность у детей довольно разноречивы. Одни авторы указывают на повышение чувствительности к туберкулину у детей с бронхиальной астмой (Новиков Д.К. 1999, Шамова А.Г. 1999), усиление туберкулиновых реакций при крапивнице (К. Джалбунова, Г. А. Колупаев, 1988). Другие авторы отмечают менее выраженную чувствительность к туберкулину у детей с бронхиальной астмой [18]. Наши результаты согласуются с данными авторов, которые выявили у большинства детей с АтД менее выраженную и более редкую туберкулиновую чувствительность по сравнению со здоровыми детьми [50,51]. Авторы, изучавшие ПВА у детей с АтД, объясняли особенности туберкулиновой чувствительности у этих детей только аллергически настроенной реактивностью, создающей предпосылки для искажения результатов туберкулинового теста, и не связывали их с особенностями формирования специфического иммунитета.

У детей с АтД, как и у здоровых детей, установлена высокая прямая корреляционная связь между диаметром поствакцинного рубчика и величиной папулы по пробе Манту ($r=0,713$; $p=0,009$) только через 1 год. С учетом того, что показателем специфической иммунологической перестройки организма на введение вакцины БЦЖ является степень выраженности туберкулиновой аллергии, связь которой с ПТИ тем теснее, чем короче срок с момента вакцинации [40,68,69]. Полученные результаты

ПВА через 1 год могут также, как и размер рубчика, отражать эффективность проведенной вакцинации БЦЖ.

Для подтверждения нашей гипотезы о более длительной персистенции вакцинных штаммов микобактерий в организме детей с АтД средней степени тяжести, чему может способствовать также сниженная активность системы противомикробной защиты, нами было проведено исследование функциональной активности фагоцитов крови у 77 детей с АтД в фазе ремиссии и у 65 здоровых детей. Для этого была использована методика исследования ФАЛ крови с модифицированным способом ее оценки по индексу активности фагоцитов, соотнесенному со стандартами (ИАФст), являющимся интегральным показателем функционирования системы естественной противомикробной защиты [42,44]. В анамнезе у 78,2% детей с АтД отмечались редкие острые респираторные инфекции легкой степени тяжести, у 21,8% - частые. В группе сравнения редкие ОРВИ встречались у 20,3% детей ($p=0$). Было установлено, что в целом среди больных АтД было в 2,7 раза больше детей, имеющих недостаточность фагоцитоза (33,7%), чем среди здоровых вакцинированных детей (12,3%; $p=0,01$). В период активного БЦЖ-вакцинного процесса (через 3 мес. - 1 год) недостаточность фагоцитарной защиты в 4,9 раз достоверно чаще встречалась у детей основной группы, по сравнению со здоровыми (33,3% и 6,7%, соответственно; $p=0$), с наибольшей частотой через 1 год после вакцинации: у 54,5% детей с АтД и 0% у здоровых, $p=0$. Через 3 года после вакцинации у детей обеих групп более чем половина пациентов имела нормальный уровень фагоцитарной защиты: 55,6%.

Полученные результаты не противоречат данным литературы, которые также свидетельствуют о снижении ФАЛ крови у детей с АтД [66].

Для доказательства выдвинутого предположения о более длительном сохранении в организме детей с АтД штаммов БЦЖ в активном состоянии были проведены исследования специфического изменения ФАЛ крови у 92 детей с АтД в период ремиссии и 123 здоровых детей в поствакцинальном

периоде (через 3-4 месяца – 3 года). Была использована методика диагностического определения специфических изменений фагоцитоза, показатели которого имеют прямую высокую корреляцию с активностью вакцинного процесса [43,44,45,89]. Для исследования длительности циркуляции субстанций БЦЖ в крови вакцинированного ребенка в качестве ОФ использовали комплексный туберкулезный эритроцитарный диагностикум - Эк/туб, а для оценки активности специфического иммунного поствакцинального процесса - антигенный туберкулезный эритроцитарный диагностикума - Эаг/туб. Индивидуальные специфические изменения ФАЛ в отношении каждого специфического объекта определяли по унифицированному количественному показателю – ИСФ, значения которого более 1,5 расценивались как наличие повышенной специфической фагоцитарной реакции.

Установлено, что у вакцинированных детей с АтД на протяжении всего исследуемого срока отмечались специфические изменения ФАЛ крови, которые для каждого специфического ОФ имели свою закономерность. Используя в качестве ОФ туберкулезный комплексный эритроцитарный диагностикум (Эк/туб), исследовали специфическую реакцию фагоцитов, возникающую непосредственно на микробный стимул и отражающую длительность нахождения субстанций БЦЖ в крови [44,89]. Циркуляция в крови субстанций БЦЖ (специфическое повышение фагоцитоза Эк/туб) определялась в целом у 63% детей с АтД с наибольшей частотой - через 3-4 – 5-9 месяцев в период активного кожного процесса на месте введения вакцины. В другие сроки – достоверно реже: через 1 год – у 47,4%, $p=0$; через 2 года – у 38,5%, $p=0$; через 3 года – у 55,6%, $p=0,034$. Динамика реакции имела волнообразный характер: выраженность реакции (по средней величине ИСФ_{Эк}), как и доля детей со специфическим повышением ФАЛ, снижалась через 1 и 2 года ($p=0$) и повторно нарастала доля детей с бактериемией через 3 года (у 55,6%, $p=0,034$) с момента вакцинации БЦЖ. Специфическая реакция у детей с АтД по сравнению со здоровыми детьми была более

выраженной в период от 3-4 месяцев ($4,6 \pm 1,2$ и $1,51 \pm 0,1$ соответственно, $p=0,008$) до 5-9 месяцев ($3,4 \pm 0,8$ и $1,54 \pm 0,39$, соответственно; $p=0,05$), выявлялась чаще (через 3-4 мес. -82,4% и 35,0%, соответственно; $p=0$; через 5-9 мес. 70,6% и 28%, соответственно; $p=0$) и сохранялась дольше (через 2 года у 38,5% и 17,3%, соответственно; $p=0,04$; через 3 года - у 55,6% и 0%, соответственно; $p=0$).

У детей с АтД бактериемия по фагоцитарному тесту через 1-2 года после иммунизации выявлялась чаще у лиц с недостаточностью фагоцитарной защиты, чем с ее нормальным уровнем (44,4% и 16,7%, соответственно; $p=0$).

Полученные данные о более частой, длительной и более выраженной в первые 5-9 месяцев и через 3 года бактериемии у детей с АтД подтвердили наше предположение о роли персистенции вакцинных штаммов БЦЖ в поддержании более длительно сохраняющейся ПВА у этих детей, не снижающейся через 3 года, как у здоровых детей.

Для исследования специфической фагоцитарной реакции, обусловленной продуктивной фазой иммунного ответа, в качестве специфического ОФ был использован туберкулезный антигенный ЭД (Эаг/туб). Реакция отражала активность специфического иммунного процесса. Анализ динамики специфических изменений ФАЛ крови в отношении Эаг/туб, характеризующих иммунную фагоцитарную реакцию, показал иную закономерность. Специфическая реакция в виде повышения фагоцитоза Эаг/туб выявлялась у 81,3% детей с АтД на протяжении всего исследуемого периода от 3-х месяцев до 3-х лет, в отличие от здоровых детей, у которых средние величины ИСФ_{Эаг} оставались высокими на протяжении более короткого периода времени - от 3-х мес. до 2-х лет и были достоверно ниже, чем в группе детей с АтД на первом году: через 3-4 мес. - $5,4 \pm 0,9$ и $3,29 \pm 0,1$, соответственно; $p=0,017$ и через 1 год - $5,3 \pm 1,1$ и $2,1 \pm 0,4$, соответственно; $p=0,003$). Через 3 года у детей с АтД активность иммунного вакцинного процесса, выявляемая по ИСФ_{Эаг} еще сохранялась, тогда как в

группе здоровых детей реакция уже не определялась ($4,2 \pm 0,8$ и $1,29 \pm 0,1$, соответственно; $p=0$). Таким образом, активность специфического вакцинного процесса у детей с АтД была выше на 1-м году и через 3 года после вакцинации, и сохранялась дольше - до 3-х лет.

При индивидуальной оценке иммунной фагоцитарной реакции в первые 2 года с момента вакцинации по частоте специфической реакции достоверных различий между двумя группами детей не установлено: через 3-4 месяца реакция выявлялась у 81,3% детей с АтД и у 85% здоровых детей, через 5-9 месяцев - у 85,3% и 88%, соответственно; через 1 год 78,9% и 86,7%, соответственно; через 2 года - у 69,2% детей с АтД и у 73,9% здоровых детей. В основной группе через 3 года доля детей со специфической реакцией фагоцитов достоверно не изменилась, она сохранялась у 88,9% детей с АтД, в отличие от здоровых, у которых через 3 года доля лиц со специфическим повышением ФАЛ снизилась в 3 раза и реакция определялась только у 24% детей ($p=0$).

Более длительно сохраняющуюся специфическую активность иммунного процесса у детей с АтД, выявленную по фагоцитарному тесту (ОФ - Эаг/туб), можно объяснить более продолжительным у них периодом выживаемости вакцинных штаммов БЦЖ, подтвержденным в настоящих исследованиях с объектом фагоцитоза - Эж/туб, поддерживающих иммунную фагоцитарную реакцию.

Установлено, что у детей с АтД, как и у здоровых детей, через 1 год после вакцинации специфическая иммунная реакция фагоцитов выявлялась чаще у лиц, имеющих оптимальный размер рубчика (не менее 4 мм.), чем у детей с рубчиком менее 4 мм ($86,0\%$ и $66,7\%$, соответственно; $p=0,03$). В единичных случаях реакция наблюдалась и у детей, не имеющих поствакцинного рубчика. У детей с АтД при отрицательной пробе Манту специфическое повышение ФАЛ в отношении Эаг/туб установлено у 75% вакцинированных. Этот факт свидетельствует о большей значимости

фагоцитарного теста в оценке поствакцинального статуса, чем общепринятые критерии эффективности вакцинации.

У детей с АтД, имеющих положительные результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, установлена высокая прямая корреляционная связь между средним диаметром папулы и средним значением ИСФ_{Эаг} ($r=+1,0\pm 0$; $p<0,05$) только через 1 год после вакцинации. В этот срок, как было установлено на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса (Литвинов В.И. 1971), реакции иммунитета и туберкулиновой аллергии еще сохраняют тесную связь, которая в дальнейшем утрачивается. Полученные результаты подтверждают общепринятую рекомендацию использовать для оценки эффективности проведенной вакцинации срок 1 год.

Ранее выдвинутое предположение о недостаточности адаптивного ПТИ у детей с АтД по результатам оценки диаметра поствакцинового рубчика, туберкулиновой чувствительности через 1 год после вакцинации и фагоцитарного теста, было подтверждено исследованием специфической адгезивной способности розеткообразующих лимфоцитов (РОЛ) крови, характеризующей клеточно-опосредованный специфический иммунный ответ на вакцину БЦЖ и, дающей возможность оценить напряженность ПТИ[90]. Исследования были проведены у 63 детей с АтД и 100 здоровых детей через 3-4 месяца – 3 года после проведенной вакцинации БЦЖ. Количественная индивидуальная оценка специфической адгезивной способности РОЛ крови проводилась по двум относительным унифицированным показателям: ИСА и ИСРО, первый из которых отражает специфический клеточный иммунный ответ (ИСА более 1,8), а второй - напряженность адаптивного ПТИ (ИСРО не менее 2,0) [44,45].

При анализе средних величин ИСА у детей с АтД на протяжении всего исследуемого поствакцинального периода установлено, что его значения, повысившись через 3-4 мес., оставались стабильно высокими, достоверно не отличаясь от значений здоровых детей. При индивидуальной оценке ИСА у детей с АтД выявлено, что наиболее часто специфическая реакция

лимфоцитов крови наблюдалась через 3-4 месяца (у 75% детей), в последующем процент детей с реакцией снижался и был наименьшим через 1 год у 43,8% детей ($p=0$). Через 2 года установлено увеличение в 1,4 раза доли детей с АтД, имеющих специфическое повышение адгезии (у 60% детей, $p=0,03$). Через 3 года частота реакции в основной группе существенно не изменилась (через 2 года - 60%, через 3 года - 62,5%, $p=1,0$). Динамика доли здоровых детей со специфическим повышением адгезии, носила иную закономерность: нарастала через 5-9 месяцев (через 3-4 мес. у 66,7%, через 5-9 мес. у 90%, $p=0$), и выявлялась почти у всех детей через 1-2 года (через 1 год – 100% и через 2 г. – 92% детей). Снижение числа детей с этой реакцией в контрольной группе произошло только через 3 года - до 68%, когда она регистрировалась с такой же частотой, как и в основной группе ($p=1,0$). В период от 5-9 мес. до 2 лет с момента вакцинации доля детей с АтД, имеющих диагностическое значение ИСА, была всегда меньше, чем среди здоровых детей: через 5-9 мес. – 52,4% и 90,0%, соответственно; $p=0$; через 1 год – 43,8% и 100%, соответственно; $p=0$; через 2 года – 60% и 92%, соответственно; $p=0,002$. Полученные результаты свидетельствуют о значительной доле привитых детей среди больных АтД, не имеющих специфического клеточного иммунного ответа в период от 5-9 мес. до 2 лет.

При анализе средних значений ИСРО у детей с АтД, характеризующего напряженность ПТИ, установлено, что увеличение данного индекса наблюдалось позднее повышения ИСА, только через 5-9 месяцев. Далее величина ИСРО у детей с АтД оставалась повышенной на всем протяжении наблюдения, достоверно не отличаясь, в различные сроки друг от друга и от значений детей группы сравнения.

При индивидуальной оценке ИСРО установлено, что напряженный ПТИ начал формироваться у детей с АтД позднее (через 3-4 месяца – отсутствовал, через 5-9 месяцев у 57%), чем у здоровых (через 3-4 месяца у 13,3%, $p=0$; через 5-9 месяцев – у 55%). Доля детей с АтД, имеющих напряженный ПТИ, увеличилась через 1 год до 75%, но уже через 2 года

наблюдалось снижение доли детей с напряженным ПТИ до 60% ($p=0,03$), достоверно не изменяясь через 3 года. Через 1-2 года с момента вакцинации напряженный ПТИ у детей с АтД выявлялся реже, чем у здоровых: через 1 год у 75% и 93,3%, соответственно; $p=0,001$; через 2 года – у 60% и 100%, соответственно; $p=0$. Через 3 года доля детей с АтД, имеющих напряженный ПТИ, существенно не изменилась, в то время как в группе сравнения через 3 года произошло снижение частоты детей с напряженным ПТИ по сравнению с предыдущим сроком – в 1,9 раза (дети с АтД – 60% и 62,5% соответственно; здоровые – 100% и 52%, соответственно; $p=0$), вследствие чего к концу срока наблюдения достоверной разницы в частоте между детьми с АтД и здоровыми, имеющими напряженный ПТИ, не установлено (62,5% и 52% соответственно). Таким образом, у детей раннего возраста с АтД напряженный ПТИ формируется позднее и не достигает уровня здоровых через 1 и 2 года после вакцинации БЦЖ.

Анализ каждого в отдельности показателей адаптивного ПТИ (по величине и частоте диагностического повышения ИСА и ИСРО) не выявил различий в его состоянии у детей с АтД через 2 и 3 года. Однако индивидуальная оценка состояния ПТИ с учетом наличия оптимального варианта сочетания двух изучаемых специфических реакций (повышенной функциональной активности общей популяции РОЛ – по показателю ИСА и высокоактивных РОЛ – по показателю ИСРО), свидетельствующих о наличии клеточного иммунного ответа на вакцину БЦЖ и напряженности ПТИ, позволила установить, что через 3 года дети с АтД имеют более надежную защиту от туберкулеза, чем через 2 года после вакцинации. Оптимальный вариант развития специфических реакций лимфоцитов через 2 года имели 40% детей, через 3 года – 62,5%; $p=0,02$.

При изучении динамики специфических показателей ПТИ у детей с АтД установлено, что через 3 года происходит повышение доли детей с активным вакцинным процессом (по обоим показателям фагоцитарного теста) и оптимальным вариантом специфических реакций лимфоцитов. У

здоровых детей через 3 года по фагоцитарному тесту активный вакцинный процесс уже не определялся, и отмечалось снижение частоты детей, имеющих напряженный ПТИ. Это свидетельствовало о полной санации организма от БЦЖ на фоне напряженного ПТИ в предшествующий период. Установленный характер иммунного ответа на вакцину БЦЖ у детей с АтД можно объяснить недостаточностью специфического клеточно-опосредованного иммунитета через 1 и 2 года после вакцинации, что способствует более длительному сроку сохранения БЦЖ в организме и появлению новой волны иммунного ответа через 3 года. Более адекватный иммунный ответ через 3 года после вакцинации, наблюдаемый у детей с АтД, можно объяснить физиологическими возрастными особенностями состояния иммунной системы [10] и более стойкой ремиссией заболевания у детей в этом возрасте.

Были исследованы связи двух специфических показателей адгезии (ИСА и ИСРО) с уже известными критериями, которыми руководствуются врачи при оценке эффективности вакцинации. Нами изучена частота специфических реакций РОЛ крови у детей в зависимости от наличия прививочного рубчика через 1-2 года после вакцинации и установлено, что среди детей с АтД, не имеющих рубчика, у 60% наблюдались обе специфические реакции РОЛ, что не расходится с данными литературы по исследованию такой же закономерности у здоровых детей [90]. При исследовании у детей с АтД зависимости средних значений ИСА и ИСРО от диаметра поствакцинного рубчика выявлена прямая высокая корреляционная связь средней величиной ИСА со средним диаметром рубчика ($r = +1,0 \pm 0$; $p = 0,04$) только через 1 год после вакцинации. Выявлена зависимость частоты специфической реакции по ИСА от наличия или отсутствия ПВА по пробе Манту: у детей с ПВА чаще, чем у детей с отрицательной пробой, выявлялось повышение специфической адгезии лимфоцитов: 39% и 25%, соответственно; $p = 0,049$. Такой закономерности в отношении ИСРО не установлено. Обращает на себя внимание то, что у 30,4% детей с

отрицательным результатом пробы Манту выявлялся напряженный ПТИ, и у 16,7% регистрировалась специфическая иммунная реакция по данным ИСА. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о большей значимости определения специфической адгезивной способности розеткообразующих лимфоцитов при оценке поствакцинального статуса, чем общепринятые критерии эффективности вакцинации.

У детей с АтД через 1-2 года установлена высокая прямая корреляционная связь между динамикой частоты ПВА и динамикой частоты напряженного ПТИ ($r = +1,0 \pm 0$; $p = 0,04$). Полученные данные не противоречат исследованиям других ученых, которые доказали в эксперименте, что прямая зависимость между степенью чувствительности к туберкулину и напряженностью специфического иммунитета существует только в ранние сроки после вакцинации, в отдаленные же сроки она утрачивается (Абрамовская А.К. 1981 г., Литвинов В.И. 1971 г.).

Несмотря на то, что основную роль в защите от туберкулеза играет клеточно-опосредованный иммунитет, гуморальный иммунный ответ также свидетельствует об иммунологической перестройке организма на вакцину БЦЖ и отражает активность иммунного ответа. Изменения в данном звене можно изучать по определению специфических ПТАТ в сыворотке крови. Хотя роль ПТАТ, взаимодействующих с целым рядом компонентов микобактерий, в ПТИ до настоящего времени окончательно не выяснена [8, 43, 63, 67], считается, что они способствуют оптимизации фагоцитоза через эффект опсонизации, участвуя тем самым в элиминации микробов. Появление и нарастание после вакцинации БЦЖ ПТАТ связано с бактериемией, антигенемией, зависит от генетически детерминированной способности к синтезу Ат, действия различных субпопуляций Т-лимфоцитов, связывания антигена в иммунные комплексы, реакции на перекрестные Ат других микробов, а также от того, к каким антигенам, определяются Ат [90].

Состояние специфического гуморального иммунитета было исследовано у 76 детей с АтД и 96 здоровых детей через 3 мес. – 3 года после иммунизации БЦЖ с использованием метода диагностического исследования титров антител в РНГА с модифицированной оценкой результатов по относительному показателю - индексу специфического сдвига титров антител (ИСТ)[44,46]. У детей до 1 года значения ИСТ более 2,0, а у детей после 1 года значения ИСТ более 4,0 указывали на специфический сдвиг титра антител, свидетельствующий о повышенной продукции противотуберкулезных антител (ПТАТ) [90].

Было установлено, что через 3-4 мес. специфический гуморальный ответ имели более чем половина детей с АтД, тогда как у здоровых он не выявлялся в этот срок ни у одного ребенка (55,6% и 0%, соответственно; $p=0$). Имеются данные литературы об исследовании специфической продукции ПТАТ у здоровых БЦЖ-вакцинированных детей по этой же методике [90], из которых следует, что период активного синтеза ПТАТ наблюдается у них в более ранние сроки - через 1-1,5 месяца после вакцинации, а в период от 2 до 4 месяцев специфический гуморальный ответ угасает.

Установлено, что повышенный синтез ПТАТ наблюдался у детей с АтД на протяжении от 3-4 месяцев до 2 лет с момента вакцинации БЦЖ, имея волнообразный характер, как и у здоровых детей. Специфическая реакция определялась до 2 лет у ограниченного числа детей – 30,3%, но чаще, чем в группе сравнения (10,7%; $p=0$). Максимальная доля детей с диагностическим титром ИСТ и наибольшее среднее значение ИСТ выявлено через 3-4 месяца в инфильтративную стадию кожной вакцинальной реакции, со снижением этих показателей в последующие сроки. Через 5-9 мес. частота детей с активным специфическим гуморальным ответом снизилась в 1,7 раз, через 1 год произошло дальнейшее снижение в 1,8 раза. Вторая волна повышения доли детей, имеющих диагностический ИСТ наблюдалась через 2 года. Через 3 года после вакцинации БЦЖ детей с активным специфическим гуморальным ответом на вакцину БЦЖ не выявлено, как и у здоровых детей.

Установлена высокая обратная корреляционная связь между динамикой частоты диагностического повышения ИСТ и ИСРО в поствакцинальном периоде ($r = - 0,8 \pm 0,2$; $p=0,03$). Учитывая то, что ИСТ отражает развитие специфического гуморального ПТИ, а ИСРО – клеточного специфического ПТИ, установленная обратная корреляционная связь между ними подтверждает известную закономерность участия этих двух звеньев иммунитета в механизме формирования ПТИ: высокая активность гуморального ответа сопровождается снижением клеточного иммунитета и, наоборот [64,65].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей с АтД в механизме ПТИ гуморальный ответ играет бóльшую роль, чем у здоровых детей, особенно в периоды слабого специфического клеточного ПТИ. Короткий период повышенной продукции ПТАТ у детей с АтД и более редкая частота реакции ограничивают применение теста РНГА с модифицированной оценкой реакции в качестве контроля эффективности вакцинации БЦЖ, как это было установлено и у здоровых детей [90].

Отсутствие корреляционных связей между частотой диагностических значений других показателей специфического ПТИ (ИСТ и ИСФ_{Эаг}, ИСТ и ИСФ_{Эк}, ИСТ и ИСА) свидетельствует о гетерохронности их развития в становлении ПТИ.

Подводя итог полученным результатам, можно сделать вывод о том, что у детей с АтД БЦЖ-вакцинный процесс сопровождается формированием адаптивного ПТИ, в развитии которого участвуют все 3 звена иммунитета, что и у здоровых детей, но имеющие иной уровень функциональной активности.

Выявленные отклонения от физиологического механизма формирования ПТИ характеризуются доминированием специфического повышения ФАЛ крови, активацией гуморального ответа и недостаточностью клеточно-опосредованного иммунного ответа. Это свидетельствует о том, что далеко не все дети с распространенным

среднетяжелым АтД, привитые вакциной БЦЖ на 3-5 день жизни, имеют эффективную защиту от туберкулезной инфекции, особенно в первые 2 года после иммунизации.

Выводы:

1. Начало заболевания у 76% детей отмечается в первые 3 месяца жизни (средний возраст манифестации АтД $3,25 \pm 0,38$ мес.) и протекает у 94,2% на

фоне экссудативно-инфильтративной стадии БЦЖ-вакцинного процесса ($r=+0,893\pm 0,1$, $p=0$).

2. Течение местной кожной реакции на месте введения БЦЖ у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД имеет следующие особенности: отсроченное начало, более частое образование пустулы в период инфильтрации (у 70,7%), более медленное заживление аффекта и формирование через 1 год рубчика меньшего диаметра, чем у здоровых детей ($3,95\pm 0,3$ мм и $4,8\pm 0,3$ мм, соответственно; $p=0,05$). ПВА по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 и 2 года после вакцинации у детей с распространенным среднетяжелым АтД выявляется реже, характеризуется менее выраженной интенсивностью с преобладанием слабоположительных и сомнительных реакций и сохраняется у 72,7% детей до 3-х лет. Активный БЦЖ-вакцинный процесс (через 3 мес. – 1 год) у детей с распространенным среднетяжелым АтД в 5 раз чаще, чем у здоровых детей протекает на фоне недостаточности противомикробной защиты.

3. Становление и развитие противотуберкулезного иммунитета после вакцинации БЦЖ у детей с распространенным АтД средней степени тяжести характеризуется более длительной (у 55,6% до 3-х лет), более выраженной до 1 года персистенцией вакцинного штамма микобактерий, выявляемой по ИСФ_{Эк}, наблюдается в 2,7 раза чаще на фоне недостаточности фагоцитоза. Активность иммунного вакцинного процесса, выявляемая реакцией по ИСФ_{Эаг}, характеризуется большей выраженностью на первом году, выявляется через 3 года в 3,7 раза чаще, чем у здоровых детей (88,9% и 24%, соответственно; $p=0$).

4. Специфический гуморальный ответ у детей с распространенным среднетяжелым АтД по сравнению со здоровыми детьми, выявляемый по повышению ИСТ, определяется через 3-4 мес. – 2 года после вакцинации БЦЖ в 2,8 раза чаще, чем у здоровых, что свидетельствует о сохранности у них гуморального звена и преобладании его в механизме ПТИ.

5. У детей со среднетяжелым распространенным АтД специфический клеточный иммунный ответ характеризуется увеличением специфической адгезивной способности РОЛ крови (по ИСА) в период с 3-4 мес. до 3-х лет. Наблюдается реже, чем у здоровых детей: через 5-9 мес. - в 1,7 раза, через 1 год – в 2,3 раза, через 2 года – в 1,5 раза. Выявляется у 44% детей с положительной пробой Манту и у 16,7% детей с отрицательной пробой.

6. У детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом напряженный адаптивный ПТИ после иммунизации БЦЖ, выявляемый по ИСРО, появляется позднее, чем у здоровых детей (через 5-9 мес. у 57%), выявляется реже через 1 год (75% и 93,3%, соответственно; $p=0$) и 2 года (60% и 100%, соответственно; $p=0$) чем у здоровых сверстников. Через 3 года напряженный адаптивный ПТИ имеют 62,5% детей с распространенным среднетяжелым АтД и 52% здоровых детей.

1. Педиатрический контроль за прививочной реакцией у вакцинированных БЦЖ детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом должен осуществляться с учетом особенностей ее течения: развитием папулы-инфильтрата (диаметром не более 10 мм) через 1,5-4 месяца, образованием пустулы у 70,7% и появлением рубчика в месте введения вакцины через 3-6 месяцев. Образование рубчика диаметром менее 4 мм через 1 год после вакцинации свидетельствует о низкой эффективности проведенной вакцинации у этих детей.
2. Для правильной интерпретации результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом необходимо учитывать особенности ПВА в первые 3 года после БЦЖ-вакцинации, для которой характерны преобладание на протяжении первых трех лет после вакцинации БЦЖ слабоположительных (размер папулы 5-9 мм) и сомнительных (гиперемия любого размера или папула размером 2-4 мм) реакций, отсутствие гиперэргических реакций.
3. При отсутствии у детей поствакцинового рубчика и (или) наличия отрицательных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с целью индивидуальной оценки противотуберкулезного иммунитета показано определение специфической адгезивной способности РОЛ крови с сочетанным учетом величины ИСА (более 1,8) и ИСПО (не менее 2,0), что свидетельствует о наличии напряженного противотуберкулезного иммунитета.
4. Детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом в первые 2 года после вакцинации БЦЖ следует рассматривать как группу риска по туберкулезной инфекции в связи с низким уровнем противотуберкулезного иммунитета.

Список литературы:

1. Абелевич М.М. Атопический дерматит. Первая ступень в комплексном лечении и прогнозировании атопии /М.М. Абелевич // Российский медицинский журнал. – 2014. - №.14. – с. 1048-1055.
2. Агафонов. А.С., Ревякина В.А. Атопический дерматит и инфекции, осложняющие течение болезни / А.С. Агафонов, В.А. Ревякина // Лечащий врач. – 2011. - №.1. – С. 8-12.
3. Адамиа Н. Распространенность аллергических заболеваний в детской популяции / Н. Адамиа, Н. Катамадзе, И. Чхаидзе, Л. Жоржолиани// Аллергология и иммунология. - 2012. – Т. 13. - №3.- С.215-221.
4. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России на рубеже XXI века/ В.А. Аксенова, А.Ф. Мейснер// Педиатрия.- 2002. - № 5. - С. 4-7.
5. Аксенова В.А. Туберкулез. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты/ Под общ. ред. М.П. Костинова, В.А. Аксеновой. – М., 2004. - 76 с.
6. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России/ В.А. Аксенова// Практика педиатра. - 2005. - № 1. - С. 6-9.
7. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке)/В.А. Аксенова//Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. - №3. – с. 7-11.
8. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке)/В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно//Туберкулез и болезни легких. – 2014.- №3. – с. 40-46.
9. Аксютин Л.П. Факторный анализ состояния эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей/ Л.П. Поддубная// Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. – № 11. – с. 19-22.
10. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с.
11. Аллергия у детей: от теории к практике/ Союз педиатров России [и др.] под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М., 2010-2011.- 667 с.

12. Аллергология и иммунология: национальное руководство /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 656 с.
13. Атопический дерматит у детей: (пособие для врачей под ред. И.И. Балаболкина). - М., 2006. - 55 с.
14. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика: методические рекомендации/ Н.В. Минаева, И.П. Корюкина. – Пермь 2007. - 32 с.
15. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа. – М., 2000. – 75 с.
16. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М., 2004. – 47 с.
17. Атауллаханов Р.И. Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем/ Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург// Педиатрия. – 2005. - №4. – с. 47-65.
18. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей: монография. М., 2003. – 320 с.
19. Балаболкин И.И. Атопический дерматит у детей: особенности развития и современные методы терапии/И.И. Балаболкин, И.А. Ларькова, Л.Д. Ксензова, Е.Д. Кувшинова, Ю.А. Кулешова, А.В. Горюнов//Российский педиатрический журнал. – 2010.- №6 – с. 38-43.
20. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе/И.И. Балаболкин//Педиатрия. – 2012. – Т.91. - №3. – с. 69-75.
21. Балтер И.А. Особенности кожных аллергических реакций на туберкулин у детей, больных атопическим дерматитом/И.А. Балтер: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 18 с.
22. Баранов А.А. Профилактические технологии в педиатрии: научные и практические проблемы/ А.А. Баранов// Педиатрия. - 2003. - № 5. - С. 4-7.
23. Баранов А.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения российской федерации/А.А. Баранов, В.Ю.

- Альбицкий, А.А. Иванова, Р.Н. Терлецкая, С.А. Косова//Российский педиатрический журнал. – 2012. - №6. – с. 4-9.
24. Бишарова А.С., Сормолотова И.Н. Инфекционные осложнения атопического дерматита / А.С. Бишарова, И.Н. Сормолотова // Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. - № 5. – С. 48-52.
25. Болехан А.В. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с наследственной предрасположенностью к атопическому дерматиту/А.В. Болехан, А.М. Иванов, В.Ю. Никитин, А.А. Белевитина, О.В. Протасов, И.В. Ширина//Аллергические заболевания. 2011. Т.13. - № 4. – с.349-350
26. Бородулина Е.А. Проблемы выявления инфицирования *Mycobacteriatuberculosis* у детей с атопическими заболеваниями в практике врача педиатра/ Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин// Педиатрия. 2006. - № 2. - С. 36-40.
27. Бородулина Е.А. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с атопическими заболеваниями/ Е.А. Бородулина, Е.Б. Бородулин// Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. – № 1. – с. 9-13.
28. Бородулина Е.А. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях/Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова, М.В. Галилей//Вопросы современной педиатрии. – 2010. - Т. 9. - №1. – с. 70-74.
29. Булатова Е.М. Иммуитет: традиционные представления и новые данные о формировании иммунного ответа в онтогенезе/Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Т.В. Габруская, Е.А. Лобанова-Дайн//Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т.5. - №5. – с. 79-86.
30. Волкова Е.Н. Атопический дерматит / Е.Н. Волкова // Лечащий врач. – 2006. - №9. – С. 22-29.
31. Воронина Е.В. Ода врожденному иммунитету/ Е.В. Воронина, Т.М. Андреева//Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. - №2. – с. 109-114.

- 32.Выявление туберкулеза у детей и подростков: учебное пособие для последипломного образования врачей/ А.А. Шурыгин [и др.]. - Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. Ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, 2011. - 96 с.
- 33.Гнусарова Н.А. Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов при диагностике туберкулеза/ Н.А. Гнусарова, Р.Б. Дуйсенова, Б.В. Каральник и др.// Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 5. - С. 41.-42.
- 34.Гусева Е.М. Туберкулиновая чувствительность у детей раннего и дошкольного возраста / Е.М. Гусева,Э.П. Ефимова, Т.Т. Степакин, Л.В. Чернышова //Проблемы туберкулеза. - 2001 . - № 1.- с.15-17.
- 35.Давтян Т.К. О взаимоотношении иммунного и адаптивного ответов/Т.К. Давтян, Л.А. Аванесян//Успехи современной биологии. – 2001. – Т.121. №3. – с. 275-286.
- 36.Дерматозы у детей в сочетании с паразитарными инвазиями: уч.-метод. пособие /Н.П. Торопова [и др.]. – Екатеринбург: изд-во Урал. ун-та, 2010. – 64 с.
- 37.Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: Изд-во УрОРАН. 2001. – с. 256.
- 38.Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации/ Союз педиатров России; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. – Москва.: ПедиатрЪ, 2014. – 48 с.
- 39.Дубровин М.М. Развитие иммунной системы плода/М.М. Дубровин, Е.С. Дубровина, А.Г. Румянцева//Педиатрия. – 2004. - №4. – с. 67-72.
- 40.Ефимова А.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей/ А.А. Ефимова. - М.: Медицина, 1968. - 339 с.
- 41.Иммунология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения. – 2-е изд., испр. / под. ред. акад. РАМН Р.М. Хаитова. – М., 2003. – С.37.
- 42.Каплин В.Н. Способ диагностики состояния фагоцитарной защиты/ В.Н. Каплин, А.П. Шаврин, А.В. Старкова, Л.П. Санакоева и др.// Патент РФ на изобретение № 2131609 С1. Бюл. №16, 10.06.1999.

43. Каплин В.Н. Способ иммунодиагностики инфекций/ В.Н. Каплин, С.В. Фольмер, А.Х. Мамунц, Л.Г. Казанцева// Патент РФ на изобретение № 2136000, БИ № 24, 1999.
44. Каплин В.Н. Нетрадиционная иммунология инфекций/ В.Н. Каплин - Пермь: «ПГМА», 1996. - 163 с.
45. Каплин В.Н. Способ иммунодиагностики инфекций/ В.Н. Каплин, Г.А. Клевцова, Н.А. Минина, Л.П. Санакоева и др.// А.С. № 1627992. - Бюл. изобр. №6. 1991.
46. Каплин Н.Н. Практическая ценность серологических реакций в определении активности туберкулеза у детей/ Н.Н.Каплин, В.Н. Кривохиж, А.И. Одинцов // Проблемы туберкулеза. - 1981. - № 1. - С. 31-33.
47. Клименко Л.И. Оценка качества вакцинации БЦЖ по развитию поствакцинального знака/Л.И. Клименко, Т.С. Полякова, И.Ю. Бучковская//Запорожский медицинский журнал. – 2012. - №1. – с. 86-88.
48. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих (под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкиной). - М.,: Миклош, 2009. - 430 с.
49. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом /под.ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЕКС-Пресс, 2010. – 40 с.
50. Козлова О.Ф. Атопический дерматит у детей раннего и дошкольного возраста и его влияние на туберкулиновую чувствительность/О.Ф. Козлова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2005. – 20 с.
51. Козлова О.Ф. Особенности туберкулиновой чувствительности у детей с аллергодерматозами/ О.Ф. Козлова, Л.Ф. Чернецова, Г.А. Антонова и др.// Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 1. - С. 17-19.
52. Копылова И.Ф. Значение полимеразной цепной реакции для выявления причин субфебрилитета у детей и подростков/ И.Ф. Копылова, З.Д. Нарышева, И.А. Лелюх, О.А. Тимошук// Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2001. - № 1. - С. 44-46.

53. Король О.И. Туберкулез у детей и подростков: Руководство/ Под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовской. - СПб: Питер, 2005. - 432 с.
54. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. - М.: Медицина для всех. - 2002.-320 с.
55. Кудрявцева А.В. Патогенетическое обоснование комплексного лечения тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков:/А.В. Кудрявцева: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 269 с.
56. Кунгуров Н.В. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии/Н.В. Кунгуров, Ю.В. Кениксфест, М.М. Кохан, Н.К. Левчик, О.А. Белых, Е.И. Стукова//Лечащий врач. – 2013. - № 11. – с. 56-62.
57. Куртасова Л.М. Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при инфицировании микобактериями туберкулеза у детей различных возрастных групп// Л.М. Куртасова, Е.И. Прахин, Н.Н. Горбачева, О.А. Лещенко//Проблемы туберкулеза. 2003. № 1.- с. 42-45.
58. Ларина Т.В., Ожегов А.М., Пенкина Н.И. Клинико-метаболические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста / Т.В. Ларина, А.М. Ожегов, Н.И. Пенкина // Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. - № 6. – С. 37-42.
59. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение)/ К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. М.: Медицинская книга, 2003. - 443 с.
60. Литвицкий П.Ф. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы/ П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова // Вопросы современной педиатрии. - 2009.- т.8- № 1.-С. 52-58
61. Литвицкий П.Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия/П.Ф. Литвицкий//Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.8. - №5. – с. 82-86.
62. Львова И.И. Повышение эффективности иммунизации против дифтерии и кори у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты/ И.И. Львова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Пермь.- 2004. – 49 с.

- 63.Мачарадзе Д.Ш. Лечение инфекций кожи при атопическом дерматите у детей / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2006. - №9. – С. 30-34.
- 64.Медуницын Н.В. Вакцинология/ Н.В. Медуницын. - М.: Триада-Х. - 2004. - 448 с.
- 65.Медуницын Н.В. Аллергия и вакцинация / Н.В. Медуницын // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2009.- №1. - С. 5-8.
- 66.Минаева Н.В Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты: диагностика, лечение и профилактика/ Минаева Н.В: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - Пермь. - 2006. – 44 с.
- 67.Мироненко И.И. Влияние грудного вскармливания на развитие алиментарно-зависимых заболеваний у детей/ И.И. Мироненко, Л.Г. Федорова, В.М. Ушакова, С.В. Письменная// Вопросы современной педиатрии. - 2006. – Т. 5. - № 1. - С. 383-384.
- 68.Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ/ Л.А. Митинская //Прблемы туберкулеза. - 2001. - № 1. - С. 51-53.
- 69.Митинская Л.А. Иммунопатологические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М/ Л.А. Митинская// Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 3. - С. 22-23.
- 70.Мордык А.В. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей раннего возраста/А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Е.А. Цыганкова, Ю.В. Руднева//Омский научный вестник. – 2011. - №1. – с. 32-34.
- 71.Намазова Л.С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей/Л.С. Намазова, В.А. Ревякина, И.И. Балаболкин//Педиатрия. – 2000. - №1.- с. 56-66.
- 72.Нестерова И.В. Иммунорегуляторная роль нейтрофильных гранулоцитов/ И.В.Нестерова, И.Н. Швыдченко, Е.В. Фомичева// Аллергология и иммунология. - 2003. – Т. 4.- № 2. - С. 71-72.
- 73.Нечаева О.Б. Эффективность прививок против туберкулеза/ О.Б. Нечаева, В.А. Аренский// Пробл.туберкулеза. – 2001. - №1. – С.13-14.

74. Овсянкина Е.С. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом/ Е.С. Овсянкина, Т.В. Серебрякова, М.Ф. Губкина, М.М. Авербах// Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. – № 5. – с. 25-29.
75. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области/ Под ред. Б.А. Бахметьева, С.В. Ширшева, Н.Н. Кеворкова. - Пермь. - 2002. – 43 с.
76. Основные тенденции здоровья детского населения России / Союз педиатров России [и др.]; под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого.- М.: 2011.- с.- 116 (серия «Современная педиатрия: от теории к практике»/Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей).
77. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ МЗ РФ №109. - М., 2003.
78. Петрищева, И.В. Некоторые вопросы патогенеза атопического дерматита/ И.В. Петрищева: автореф. дис. канд. мед. наук. – Чита., 2015. – 23 с.
79. Петрищева И.В. Современные теории патогенеза атопического дерматита/И.В. Петрищева//ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - №4. – с. 169-178.
80. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функция Иммунология. 2007.- № 28. – С. 374-382.
81. Плеханова М.В., Талаев В.Ю., Ефимова Е.И., Заиченко И.Е. Действие вакцины БЦЖ на дендритные клетки новорожденных *in vitro* / М.В. Плеханова, В.Ю. Талаев, Е.И. Ефимова, И.Е. Заиченко // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. - 2012. - № 2 (3). - С. 280-284.
82. Петров Р.В. Методы оценки Т- и В-системы иммунитета/ Р.В. Петров// Метод. рекомендации. - М., 1980. – 15 с.
83. Поддубная Л.В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей / Л.В. Поддубная // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. №1.- с. 13-16

- 84.Порядин Г.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии (Состояние и перспективы развития исследований) /Г.В. Порядин Актовая речь, М.: 2008.- С. 48.
- 85.Пухлик Б.М. Туберкулез и аллергические заболевания/Б.М. Пухлик, В.Б. Русанова// Журнал Академии медицинских наук Украины. 1998. – Т.4. - №1. – с. 143-154.
- 86.Ревякина В.А. Пищевая аллергия и атопический дерматит у детей. Есть ли взаимосвязь?/В.А. Ревякина, Т.Б. Сенцова, О.Ю. Моносова и др. //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. - №4. – с. 22-27.
- 87.Салина Т.Ю. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции/ Т.Ю. Салина// Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 8. - С. 32-34.
- 88.Санакоева Л.П. Специфическая фагоцитарная реакция лейкоцитов крови при вакцинации БЦЖ и туберкулезной инфекции у детей (клинико-лабораторное исследование) / Л.П. Санакоева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь. - 1988. – 16 с.
- 89.Санакоева Л.П. Фагоцитарный тест в диагностике туберкулезной инфекции и в оценке противотуберкулезной вакцинации у детей/ Л.П. Санакоева// Информационное письмо. - Пермь. - 1995. - 17 с.
- 90.Санакоева Л.П. Клинико-иммунологическая оценка течения БЦЖ-вакцинового процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь.,-2007.- 46 с.
- 91.Светлаков Б.И. Оптимизация специфической профилактики туберкулеза у детей в Пермской области/ Б.И. Светлаков, А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, Н.Я. Леухина// Вакцинопрофилактика в XXI веке: Материалы науч.-практ. конф. Западного Уральского региона. - Пермь: ПГМА, 2000. – С. 78-79.
- 92.Сепиашвили Р.И. Toll- подобные рецепторы и дендритные клетки как регуляторы врожденного и приобретенного иммунитета. Нобелевская

- премии по медицине и физиологии 2011 / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. - 2012. – Т. 13 №3. - с. 203-207.
- 93.Сергеева Н.В. Влияние биологически активной добавки на основе альгината кальция на фагоцитарную активность нейтрофилов у пациентов с аллергическим дерматитом/Н.Н. Сергеева, Р.Н. Богданович. А.В. Шляхова//Pacific medical journal. – 2010. - №2. – с. 45-47.
- 94.Сергеев А.Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека/А.Ю.Сергеев, А.В. Караулов, Ю.В. Сергеев// Иммунопатология, аллергология и инфектология. - 2003. - Т. 3. № 10. – С. 2
- 95.Слогацкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность/ Л.В. Слогацкая //Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №5. – с.39-47.
- 96.Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей/Г.И. Смирнова//Российский педиатрический журнал. – 2014. - №2. – с. 49-55.
- 97.Смирнова Г.И. Управление течением болезни/Г.И. Смирнова//Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17. - №6. – с. 45-51.
- 98.Смирнова Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей/Г.И. Смирнова//Российский педиатрический журнал. – 2013. - №6. – с. 56-63.
- 99.Смирнова Г.И. Эффективное лечение атопического дерматита у детей/Г.И. Смирнова//Российский педиатрический журнал. – 2012. - №5. – с. 27-33.
100. Снарская Е.С. Препараты с комплексом TLR2-Regual в патогенетической терапии атопического дерматита/Е.С. Снарская// Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. - №4. – с. 46-48.

101. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра: Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. - М., 2004. – 94 с.
102. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей: учебное пособие / Смирнова Г.И. - М.: Московская медицинская академии им. И.М. Сеченова, 2006. - 132 с.
103. Сорокина Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 13-16
104. Стаханов В.А. Оценка иммунологической реактивности и ее влияние на чувствительность к туберкулину/ В.А. Стаханов, М.В. Федотова, Е.В. Белова// Материалы Международного конгресса «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». - Москва, 2005. - С. 261.
105. Степанова Е.Н. Чувствительность к туберкулину и аллергический фон у детей и подростков/ Е.Н.Степанова, Л.М. Скуинь// Материалы 2-го Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - Москва, 2003. - С. 23.
106. Прохоренко В.Н. Структурная организация мембран лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом по данным флюоресцентногозондирования / В.Н. Прохоренко [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии.– 2002. – № 2. – С. 30-32.
107. Стукова М.А. Профилактика туберкулеза: современные подходы к разработке противотуберкулезных вакцин / М.А. Стукова, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, В.Я. Гергерт, А.С. Апт, А.С. Капрельянц, В.В. Ерохин, П.К. Яблонский, О.И. Киселев // Актуальные вопросы фтизиатрии Вестник РАМН. – 2012. - № 11. – С.45-51.
108. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2005/ В.К. Таточенко, Н.А. Озерцовский, А.М. Федоров, и др.// Справочник. - М.: «Серебряные нити», 2005. - С. 72-82.
109. Таточенко В.К. Современные проблемы вакцинации / В.К. Таточенко // Российский педиатрический журнал. - 2000.-№5.- С.23-25.

110. Текучева Л.В. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом/ Л.В. Текучева, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзуманян// Вестник дерматологии и венерологии. 2006. – №5. – С. 69-72.
111. Турковская Н.О. Эффективность вакцинопрофилактики детей и подростков против туберкулеза/ Н.О. Турковская, М.Н. Батырова, Т.А. Седельникова и др.// Вакцинопрофилактика в XXI веке: Материалы науч.-практич. конф. Западного Уральского региона. - Пермь: ПГМА, 2000. – С. 42-44.
112. Турти Т.В. особенности субпопуляционного состава В-лимфоцитов крови при формировании атопического статуса у новорожденных детей/Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова, Т.Е. Зиновьева//Российский педиатрический журнал. – 2011. - №5. – с. 8-15.
113. Хадеева П.В. К вопросу эффективности вакцинации БЦЖ/П.В. Хадеев, Ю.А. Морозов, Е.С. Козьякова// Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003. – № 11. – с. 9-11.
114. Харьянова М.Е. Влияние полиоксидония и миелопида на формирование поствакцинального иммунитета у часто и длительно болеющих детей/ М.Е. Харьянова: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. - 102 с.
115. Хачапуридзе Д.Р. Современные особенности течения туберкулезной инфекции у детей, впервые инфицированных микобактериями туберкулеза, совершенствование ранней диагностики/ Д.Р: Хачапуридзе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Пермь, 2001. - 41 с.
116. Чучалин А.Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе/ А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. - 2004. - том. 12 .- № 2. - С. 88-90.

117. Шамов Б.А., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. - Казань «Медицина», 2010. - 328с.
118. Шурыгин А.А. Поствакцинальные осложнения при иммунизации детей БЦЖ-вакциной. / А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, М.В. Мохнаткина, Г.А. Горовиц и др.// Современная вакцинопрофилактика: проблемы и перспективы развития. - Пермь, 2005. - С. 153-158.
119. Щукина Т.А. Повышение эффективности активной иммунизации против дифтерии и кори у детей, перенесших осложненные формы острых инфекционных заболеваний/ Т.А. Щукина. - Пермь, 2005. - 24 с.
120. Цинкернагел Р.М. Противомикробный и поствакцинальный иммунитет: кредо 2004г/ Р.М. Цинкернагел// Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6- № 1. - С. 9-13.
121. Aleman M. *Micobacterium tuberculosis*-induced activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis/ M. Aleman, A. Garsia, M. Saab et al.// *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* - 2002. - Vol. 27. - P. 583-592.
122. A. De Benedetto Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?/ Benedetto A. De [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 14-30.
123. Arend S. A. Double-blind randomized Phase I study comparing *rdESAT 6* to tuberculin as skin test infection / S. A. Arend, W. P. Franken, H. Aggerbeck [et al.] // *Tuberculosis. reagent in the diagnosis of tuberculosis.*—200888: 249- 261.
124. Askling J. Risk for tuberculosis following treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF therapy— the Swedish experience 1998–2008. *EULAR*, 2009; FRI0200(Abstract).
125. Afshar M. Innate immune defense system of the skin/ M. Afshar, R.L. Gallo//*Vet. Dermatol.* 2013. № 24(1). – P.32-38
126. Babina M. Comparative cytokine profile of human skin mast cells from two compartments strong resemblance with monocytes at baseline but

- induction of IL-5 by IL-4 priming. / M. Babina [et al.] // *J. Leukocyte Biol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 244-252.
127. Banchereau J. Dendritic cell and the control of immunity/ J. Banchereau, Steinman// *Nature.* - Vol. 392. - P. 245-252.
128. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009/ K.C. Barnes // *J. Allergy Clin.* – 2010. – Vol. 125. – P. 16-29
129. Bellonia B. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema / B. Bellonia, C. Andresa, M. Ollert // *Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology.* 2008. - Vol. 8. –P. 423-427.
130. Boguniewicz M. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications / M. Boguniewicz, D.Y.Leung// *J Allergy Clin.* – 2010. – Vol. 125. – P. 4-13
131. Brosch R., Gordon S. V., Billault A. et al. Use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // *Infect. Immun.* — 1998; 66: 2221–2229.
132. Guttman-Yassky E. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis / E. Guttman-Yassky [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. –Vol. 124. – P. 1235- 1244
133. Candi E. The cornified envelope : a model of cell death in the skin / E. Candi, R.Schmidt, G. Melino// *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – №6. – P. 328-340

134. Clark R. Old meets new : the interaction between innate and adaptive immunity/ R. Clark, T.J. Kupper// Invest Dermatol. – 2005. – Vol. 125, № 4. – P. 629- 637
135. Dheda K. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon- γ for the diagnosis of pleural tuberculosis/ K. Dheda, L.A. Sechi, M. Badri, G. Symons, A. Maredza//Eur. Respir. J. 2009. № 34. – P. 1118-1125
136. Dixon W. G. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: from interpreting data from observational lessons studies / W. G. Dixon, D. P. Symmons, M. Lunt // Arthritis Rheum. — 2007; 56 (9): 2896-2904.
137. Dfel P. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany/ P. Dfel, A. Nienhaus, R. Loddenkemper// Chest. — 2007; 131: 1424 – 1434.
138. Flynn J. L., Chan J. Immunology of tuberculosis/ J. L. Flynn, J. Chan// Annu. Rev. Immunol. – 2001. - Vol. 19. - P. 93-129/
139. Faurschou M. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation/ M.Faurschou, N. Borregaard// Microbes and Infection.- 2003. - 5(14): P. 1317-1327.
140. Favalli E. G., Desiati F., Atzeni F. et al. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients // Autoimmun. Rev. — 2009; 8 (3): 266–273.
141. Ferrara G. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study/ G. Ferrara, M. Losi [et al.] // Lancet. 2006. - № 367. P. 1328–1334.

142. Gomez-Reino J. J. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection/ J. J. Gomez-Reino, L. Carmona, M. Angel Descalzo // *Arthritis Rheum.* — 2007; 57 (5): 756 -761.
143. Guermontprez P. Antigenpresentation and T-cell simulation by dendritic cell/ P.Guermontprez, J. Valladeau, L. Zitvogel, C. Thery//*Annu. Rev. Immunology.* 2002. № 20. – P.621-667
144. Harboe M. Evidence for occurrence of the ESAT 6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG/ M. Harboe, T. Oettinger, H.G. Wiker [et al.] // *Infect. Immun.* —1996; 64: 16 – 22.
145. Johansson S.G.O., Tan Haahtela. Руководство WAO по профилактике аллергии и аллергической астмы /Johansson S.G.O., Tan Haahtela // *Аллергология и иммунология.* – 2005. - №.6. – С. 81-91.
146. Kudryavtseva A.B. Balabolkin I. I. Severe atopic dermatitis in children.//4- th *Europaediatrics* - 2009. - R 296. – P.339.
147. Lazarevic V. CD8 T cells in tuberculosis/ V.Lazarevic, J Flynn// *Am. J. Respir Crit Care Med.* - 2002. - Vol. 166. - P. 1116-1121.
148. Lee E. Evolution and current use of the tuberculin test/ // E. Lee, R.Holzman // *Clin. Infec.Diseases.* 2002. 34 (3). P. 365–370.
149. Meri S. Microbial of innate immunity / S.Meri // *Аллергологияииммунология* .-2012.-Том 13. №3.-С. 211-212.
150. Novak N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis/ N. Bieber, D.Y. Leung// *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Bd. 112, suppl. 6. P. 128-139.
151. Osava R. Fillagrin gene defects and the risk of developing allergic disorders/R. Osava, M. Akiyama, H. Shimizu//*Allergol. Int.* 2011. № 60(1). – P.1-9.
152. Oyoshy M. Cellular and molecular mechanism in atopic dermatitis/ M.Oyoshy, R. He, L. Kumar, J. Yoon, R.S. Geha//*Advanced Immunology.* 2009.№ 100 (1). – P.135-226

153. Ou L.S. Cellular aspect of atopic dermatitis/ Ou L.S., J.L. Huang//Clin. Rev. Allergy Immunol. 2007. № 33(3). – P.31-38
154. Rahman S. The pathology and immunology of atopic dermatitis/S. Rahman, M. Collins, C.M. Williams, H.L. Ma// Allergy Drug Targets. 2011. №10(6). – P.486-496
155. Stallinger H. BCG-vaccination and its complications. How great are the benefits of vaccination today?/ H. Stallinger, H. Kollerritscy// Klin. PEDIATR. - 1990. - Vol. 202. - № 5. - P. 308-314.
156. Shek L.P Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated disorders./ L.P. Shek, L. Bardina, R. Gastro [et al.] // Allergy, 2005;60:912-919.
157. Srinivasan R. Ethnic differences in selective neonatal BCG immunization white British children miss out: / R. Srinivasan [et al.] // Thorax. –2006. Vol. 61. – P. 247 -249.
158. Tailleux L. How is the phagocyte lectin keyboard played? Master class lesson by Mycobacterium tuberculosis/ L.Tailleux, N. Maeda, J. Nigou et al.// Trends in Microbiology.- 2003.- Vol. 11.- №6.- P. 259-263.
159. Tameris M.D., Matherill M., Lanry B.S., Scriba T. Safety and efficacy of MVA 85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial. www.thelancet.com/ February 2013/
160. Wolf R. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis// Clin. Dermatol. 2012. №30(3)/ - P.329-334

