

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Иллека Яна Юрьевича на диссертацию Грымовой Натальи Николаевны «Влияние атопического дерматита на течение БЦЖ-вакцинного процесса у детей раннего возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования.

Распространенность аллергических заболеваний по данным эпидемиологических исследований в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Особенно отмечается нарастающая распространенность атопического дерматита, который в различных странах мира выявляется у 6-25%, а в России – до 35% населения и является самым ранним и частым клиническим проявлением атопии у детей. Начинаясь в раннем возрасте (в 47% случаев сразу после рождения или в первые месяцы жизни), атопический дерматит у детей быстро принимает хроническое течение и существенно нарушает качество жизни. Наряду с ростом заболеваемости атопическим дерматитом остается напряженной эпидемиологическая ситуация по туберкулезу. В период с 2009 г. по 2012 г. отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 до 16,6 на 100 тысяч детей (Аксенова В.А. и соавт. 2014 г.). 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 преобладают дети 7-14 лет (51,8%) и дети 3-6 лет (35,4%). С 2009 г. отмечается возрастание доли больных туберкулезом детей в возрасте 7-14 лет, а с 2013 года – детей раннего возраста (Росстат, 2013).

Основным методом специфической профилактики туберкулеза у детей по настоящее время является иммунопрофилактика вакциной БЦЖ или БЦЖ-

М здоровых новорожденных детей на 3-7 день жизни. Несмотря на высокий охват иммунизацией БЦЖ в РФ (в 2012 г. 97%), значительного снижения инфицированности МБТ и заболеваемости туберкулезом среди детей не произошло. Одной из причин такой ситуации может быть низкий уровень адаптивного противотуберкулезного иммунитета у детей, не обеспечивающего надежную защиту от туберкулеза, в силу имеющихся заболеваний, оказывающих влияние на становление поствакцинального специфического иммунитета. Прежде всего, это касается той патологии, в основе патогенеза которой имеются нарушения фагоцитоза и клеточного звена иммунитета, имеющих ведущее значение в защите от туберкулеза. Атопический дерматит является одним из таких заболеваний. Известно, что больные, страдающие аллергическими заболеваниями, больше подвержены заболеванию туберкулезом, а среди больных туберкулезом аллергическая патология встречается в 4 раза чаще, чем у не болеющих лиц (Костинов М.П., Магаршак О.О., 2008 г.). Однако поствакцинальный статус детей, получивших иммунизацию БЦЖ в родильном доме, и заболевших на первом году жизни атопическим дерматитом, не изучен.

Учитывая, что на сегодняшний день основным методом защиты детей от туберкулеза остается вакцинопрофилактика, знания о состоянии приобретенного противотуберкулезного иммунитета у детей с атопическим дерматитом в первые 3 года после иммунизации необходимы в перспективе для решения вопроса о совершенствовании противотуберкулезной вакцинации. В связи с вышесказанным актуальность данной работы не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Целью работы явилось изучение особенностей поствакцинального статуса у детей раннего возраста страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом, вакцинированных БЦЖ, с использованием для этого комплекса методов «нетрадиционной» иммунологии, основанных на выявлении специфических реакций клеток

крови и специфического антителообразования. Соответственно цели определены 5 основных задач исследования.

Представленные в исследовании группы достаточны по количеству пациентов. Основную группу составили 121 ребенок с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом, группу сравнения - 123 практически здоровых ребенка, исследования у которых проведены через 1,5 мес. - 3 года после вакцинации БЦЖ. Достоверность результатов настоящего исследования не подлежит сомнению и основана на следующих позициях: формирование групп наблюдения построено в соответствии с принципами рандомизированного отбора; группы сопоставимы по полу и возрасту, поствакцинальному сроку; включение в исследование основывалось на четких критериях включения и исключения. Автором тщательно изложена клинико-anamнестическая характеристика групп наблюдения. Применены адекватные поставленным задачам методы оценки поствакцинального статуса, включающие широко используемые педиатрами в клинической практике критерии (кожный знак на месте введения вакцины БЦЖ, туберкулиновую чувствительность по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л), так и оригинальные специфические методы, основанные на регистрации специфической функциональной активности фагоцитов и лимфоцитов крови.

Все вышеизложенное определяет высокую значимость и достоверность полученных результатов.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертации впервые у детей раннего возраста, страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом, проведено комплексное исследование поствакцинального статуса на протяжении первых 3 лет после вакцинации БЦЖ с оценкой клинического течения вакцинного процесса, состояния естественной противомикробной защиты и становления адаптивного противотуберкулезного иммунитета по исследованию специфических изменений ФАЛ крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови и специфического антителообразования.

Впервые определены особенности формирования противотуберкулезного иммунитета после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста, страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом. Показано, что активный период БЦЖ-вакцинного процесса у 94,2% детей совпадает с началом манифестации заболевания и протекает в 4,6 раза чаще, чем у здоровых детей, на фоне недостаточности системы фагоцитарной защиты. Автором установлено, что кожная реакция на месте введения вакцины БЦЖ имеет отсроченное начало, протекает с более частым образованием пустулы в инфильтративную стадию, более длительным периодом заживления первичного аффекта и характеризуется формированием через 1 год рубчика меньшего диаметра. При оценке туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л установлено, что поствакцинальная аллергия у них через 1 и 2 года после вакцинации выявляется реже, характеризуется менее выраженной интенсивностью с преобладанием слабоположительных и сомнительных реакций; монотонным характером интенсивности и частоты разных вариантов реакции в течение первых 3-х лет, сохраняясь через 3 года у 72,7% детей, в отличие от здоровых, у которых в этот срок выявляются уже отрицательные реакции на туберкулин у 52%.

Впервые установлено, что у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом отмечается более выраженная и более длительно сохраняющаяся активность БЦЖ-вакцинного процесса по фагоцитарному тесту, поддерживаемая более продолжительным периодом вегетации вакцинных штаммов БЦЖ в организме вакцинированных детей. Показано, что в первые 2 года после иммунизации в механизме противотуберкулезного иммунитета преобладает гуморальное звено и отмечается недостаточность клеточного звена.

Впервые установлено, что напряженный адаптивный противотуберкулезный иммунитет после иммунизации БЦЖ у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом

появляется позднее, чем у здоровых детей (через 5-9 месяцев) и через 1 и 2 года после вакцинации выявляется реже.

Впервые проведенный у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом иммунологический контроль за формированием поствакцинального противотуберкулезного иммунитета в первые 3 года после иммунизации БЦЖ выявил отклонения от его физиологического механизма становления, характеризующиеся недостаточностью клеточно-опосредованного иммунного ответа и возрастанием роли гуморального звена иммунитета, особенно в периоды слабого специфического клеточного иммунитета, что свидетельствует о меньшей защищенности детей с этой патологией от туберкулезной инфекции в первые 2 года с момента вакцинации и объясняет, как следствие этого, продолжительную персистенцию БЦЖ в организме вакцинированных, поддерживающую длительно сохраняющуюся активность специфического вакцинного процесса и туберкулиновую сенсibilизацию.

Оценка практической значимости.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, имеют важное не только научное, но и практическое значение. Данные об особенностях течения кожной реакции на месте введения БЦЖ и поствакцинальной аллергии у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом позволят педиатрам адекватно оценивать состояние поствакцинального статуса, выявлять детей с осложненным течением БЦЖ-вакцинации и принимать правильные управленческие решения.

Определение у детей специфической адгезивной способности розеткообразующих лимфоцитов крови с одновременным учетом двух относительных показателей - ИСА и ИСПО позволит осуществлять иммунологический контроль за поствакцинальным противотуберкулезным иммунитетом в любой период после иммунизации, что важно для эпидемиологических исследований, для определения сроков последующей ревакцинации, для разработки методов совершенствования проводимой

вакцинации. Особенно возрастает значение полученных результатов для определения поствакцинного статуса у детей при отсутствии у них поствакцинного рубчика, отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, неизвестного прививочного анамнеза.

Авторы показали, что дети с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом особенно в первые два года после вакцинации БЦЖ являются группой риска по развитию туберкулезной инфекции в случае инфицирования микобактериями туберкулеза.

Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс на кафедре педиатрии ФДПО и кафедре детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, главу, посвященную литературному обзору, главу «Материалы и методы исследования», четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 160 наименований (120 отечественных авторов и 40 зарубежных).

Основные положения диссертации отражены в 7 печатных работах, в том числе в 3 изданиях, включенных в «Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций».

Автореферат работы полностью отражает основные положения диссертации. Работа написана грамотным профессиональным языком, что свидетельствует о высокой профессиональной подготовке и научной квалификации автора.

В процессе анализа диссертационной работы Грымовой Натальи Николаевны замечаний, имеющих принципиальное значение, не возникло.

Также возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы объясняете то, что через 3 года после вакцинации у детей с АтД не происходит снижения доли детей с поствакцинальной аллергией, в то время как у здоровых детей в этот срок значительно возрастает доля детей с отрицательной пробой Манту?

2. Как до Вас объясняли тот факт, что через 3 года у детей с АтД не происходило снижение ПВА?

3. Кого из детей с АтД необходимо направлять для консультации к фтизиатру?

Заключение

Диссертационная работа Грымовой Натальи Николаевны на тему «Влияние атопического дерматита на течение БЦЖ-вакцинного процесса у детей раннего возраста» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным, самостоятельно выполненным, научно-квалификационным исследованием. В работе содержится решение, имеющее важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и клинической иммунологии, аллергологии, направленное на оптимизацию диагностики выявления особенностей состояния поствакцинального статуса после иммунизации БЦЖ у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом и, при необходимости, проведения иммунопротекции БЦЖ-вакцинного процесса с целью повышения эффективности противотуберкулезной иммунопрофилактики.

По своей актуальности, степени научной новизны и практической значимости диссертационная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидат наук, а ее автор Грымова Наталья Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по

