



государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Уральский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)  
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028  
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00  
E-mail: usma@usma.ru  
ИНН/КПП 6658017389/665801001

№ \_\_\_\_\_  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ГБОУ ВПО  
«Уральский государственный медицинский  
университет»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Кутепов Сергей Михайлович



2015 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационного исследования Грымовой Натальи Николаевны на тему: «Влияние атопического дерматита на течение БЦЖ-вакцинного процесса у детей раннего возраста», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

### Актуальность темы выполненной работы

Активная иммунизация в настоящее время является экономически выгодным и доступным методом предупреждения инфекционных болезней человека. Противотуберкулезная иммунизация проводится одной из первых в периоде новорожденности. В 2012 г. по данным Роспотребнадзора против туберкулеза было вакцинировано 97% новорожденных детей. В последние десятилетия по данным официальной статистики, в России отмечается неуклонный рост заболеваемости детей до 14 лет включительно (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 2012). Анализ тенденций заболеваемости детей и подростков социально-значимыми болезнями, к которым относится и туберкулез, установил стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом в РФ: с 14,6 (в 2009 г.) до 16,6 на 100 тыс. детей в 2012 г. Доля детей 0-14 лет составила в 2012 г. 3,2%. Эпидемиологические исследования свидетельствуют также об увеличении распространенности аллергических болезней, среди которых особенно отмечается

нарастающая распространенность атопического дерматита (от 6% до 25% в разных странах мира и до 35% в России). Эта патология, начинаясь в младенчестве, в 60% случаев приобретает хроническое течение, снижает качество жизни (Намазова-Баранова Л.С., 2000; 2014; Смирнова Г.И., 2014), характеризуется дисфункцией иммунной системы, в частности недостаточностью фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета, имеющих ведущее значение в защите от туберкулезной инфекции.

Несмотря на использование в течение многих десятилетий специфической вакцинопрофилактики туберкулеза, иммунологические критерии эффективности вакцинации у детей не разработаны, отсутствуют тесты индивидуальной оценки адаптивного противотуберкулезного иммунитета, не изучены особенности течения иммунологической перестройки на введение вакцины БЦЖ у детей с различной хронической патологией, в том числе и с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом в динамике поствакцинального периода.

Ранее в Пермском государственном медицинском университете (ПГМУ) коллективом ученых во главе с Заслуженным деятелем науки проф. В.Н.Каплиным разработан комплекс методов по выявлению специфических реакций клеток крови и антител. Высокая их эффективность в индивидуальной оценке поствакцинальных событий доказана на экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса, а также при мониторинге за БЦЖ-вакцинным процессом у здоровых детей и детей с гипотрофией II степени (Санакоева Л.П., 2007).

Вышесказанное позволяет отметить актуальность диссертационной работы Грымовой Натальи Николаевны, поставившей целью выявить особенности поствакцинального статуса у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ, страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом, используя для этого комплекс методов, основанных на выявлении специфических реакций клеток крови и специфического антителообразования.

Решение этой актуальной для педиатров проблемы будет способствовать разработке нового направления повышения эффективности противотуберкулезной иммунопрофилактики у детей раннего возраста группы риска по заболеванию туберкулезом, основанного на индивидуальной объективной оценке иммунобиологической реактивности на вакцину БЦЖ.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.00709667.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе впервые проведено комплексное исследование по вакцинации БЦЖ у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом, 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.

Доказано, что у детей раннего возраста с распространенным атопическим дерматитом средней степени тяжести имеются клинические особенности течения БЦЖ-вакцинного процесса, а именно - активный БЦЖ-вакцинный процесс у 94,2% детей совпадает с манифестацией заболевания, протекает у большинства на фоне недостаточности системы естественной противомикробной защиты, характеризуется отсроченным началом развития кожной прививочной реакции (на 1 месяц позднее, чем у здоровых детей) и сопровождается более частым образованием пустулы в фазу инфильтрации.

Установлено, что через 1 год после иммунизации БЦЖ у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом формируется рубчик меньшего диаметра, чем у здоровых детей. Полученные данные о характере поствакцинальной аллергии в первые 3 года после иммунизации, свидетельствуют о менее выраженной реакции, но сохраняющейся более длительное время и углубляет некоторые аспекты патогенеза хронического течения атопического дерматита.

Автором доказано, что формирование адаптивного противотуберкулезного иммунитета у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом характеризуется через 1 и 2 года после вакцинации недостаточностью и меньшей напряженностью клеточного звена иммунитета, что сопровождается более длительной персистенцией вакцинных штаммов БЦЖ в организме привитых детей, поддерживающих более выраженную и длительно сохраняющуюся активность иммунного процесса, с преобладанием в механизме адаптивного специфического иммунитета реакций фагоцитов и продукции противотуберкулезных антител.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Цель и задачи диссертации адекватны теме исследования и отражают основное её содержание. Работа основана на материалах клинико-анамнестических и лабораторных исследований. Проведена глубокая статистическая обработка полученных данных.

С целью изучения фазности течения поствакцинального

противотуберкулезного иммунитета проведено исследование у 121 ребенка со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом, к сожалению, в том числе в динамике через 3 месяца – 3 года только у 23 детей и у 123 здоровых детей г. Перми после первичной вакцинации БЦЖ, охватывающее период от 1,5 месяцев до 3 лет. Становление поствакцинального противотуберкулезного иммунитета и состояние естественной противомикробной защиты изучено с использованием комплекса оригинальных методов «нетрадиционной» инфекционной иммунологии: определения активности неспецифической ФАЛ крови, определения специфических изменений ФАЛ крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови и специфического антителообразования. Применяемые методы исследования современные, информативны, оригинальны, соответствуют поставленным целям и задачам. Исследователь грамотно представил клинический пример ребенка 4-х месяцев с распространенным среднетяжелым АД, у которого отсутствовал специфический гуморальный ответ и напряженный адаптивный противотуберкулезный иммунитет.

Проведенный автором статистический анализ с использованием специальных компьютерных программ корректен, что позволяет считать полученные данные достоверными.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из них в рекомендованных ВАК журналах.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о том, что у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом течение кожной реакции на месте введения БЦЖ имеет свои особенности, отличные от здоровых детей. Поствакцинальная аллергия выявляется реже, чем у здоровых детей и характеризуется менее выраженной интенсивностью, по сравнению со здоровыми. Полученные данные позволят педиатрам адекватно оценивать состояние поствакцинального статуса, своевременно выявлять детей с осложненным течением БЦЖ-вакцинации с целью проведения дополнительного исследования у фтизиатра.

Использование комплекса методов, основанных на выявлении специфических реакций клеток крови и специфического антителообразования у детей с данной патологией, показало необходимость совершенствования методов определения поствакцинального статуса, особенно у детей с отсутствующим поствакцинальным рубчиком, отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и неизвестным прививочным анамнезом.

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

Детальное изучение состояния поствакцинального противотуберкулезного иммунитета позволило установить, что напряженный адаптивный иммунитет у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом появляется позднее и выявляется через 1 и 2 года реже, что позволяет отнести этих детей к группе 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.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования Грымовой Натальи Николаевны, выполненные под руководством д. м. н. Санакоевой Л.П. и профессора, д. м. н. Четвертных В.А. представляют значительный научный интерес, органично связанный с практической медициной, и, несомненно, перспективны в плане их применения в области педиатрии. Использование полученных данных представляется возможным в деятельности врачей педиатров и врачей других специальностей детских лечебных учреждений Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе в медицинских вузах для преподавания студентам и врачам, получающим дополнительное последипломное образование.

### **Внедрение в практическую деятельность**

Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре педиатрии факультета дополнительного последиplomного образования и кафедре детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

## Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ, на достаточном методическом уровне; суть исследования изложена лаконично и аргументировано. Обзор литературы свидетельствует о знании современных отечественных и зарубежных публикаций. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описании материалов и методов, четыре главы собственных исследований, один клинический пример, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 24 таблицами. Список литературы содержит 160 наименований (120 отечественных авторов и 40 зарубежных).

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет, но к автору имеется несколько вопросов:

1. Какими методами пользовались ранее до Вас при изучении формирования противотуберкулезного иммунитета после вакцинации БЦЖ у детей в нашей стране? В чем преимущество методов, которые Вы применили в исследовании?
2. Можно ли повысить эффективность вакцинации БЦЖ у детей с АД, у которых не сформировался напряженный противотуберкулезный иммунитет? Не использовали ли вы препараты-адаптогены на этапе вашего наблюдения?
3. Вам удалось установить из анамнеза связь манифестации кожных аллергических проявлений с переходом на вскармливание ребенка коровьим молоком. Не проанализировали ли вы причину столь раннего нерационального вскармливания детей грудного возраста?

## Заключение

Диссертационная работа Грымовой Натальи Николаевны «Влияние атопического дерматита на течение БЦЖ-вакцинного процесса у детей раннего возраста», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой. Диссертация содержит решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для практического здравоохранения - выявление особенностей становления поствакцинного противотуберкулезного иммунитета после иммунизации БЦЖ у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом.

По степени научной новизны и значимости для теоретической и практической медицины представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 « Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским, а ее автор Грымова Наталья Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационная работа и отзыв на нее обсуждены на совместном расширенном заседании кафедр факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней микробиологии, вирусологии и иммунологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №4 от 23.11.2015 года).

Профессор кафедры факультетской педиатрии и  
пропедевтики детских болезней  
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3,  
тел.: (343) 214-86-71  
e-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)  
доктор медицинских наук, профессор

Наталья Евгеньевна Санникова

Заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии и иммунологии ГБОУ  
ВПО «Уральский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3,  
тел.: (343) 214-86-71  
e-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)  
доктор медицинских наук, профессор

Александр Григорьевич Сергеев

Подпись д.м.н., профессора Н.Е. Санниковой и А.Г. Сергеева заверяю.

Начальник УК ГБОУ ВПО УГМУ  
Минздрава России



В.Д. Петренюк