

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

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь - 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Санакоева Людмила Павловна

доктор медицинских наук, профессор

Четвертных Виктор Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Кировская
государственная медицинская академия»,
заведующий кафедрой педиатрии

Иллек Ян Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических
технологий управления рисками
здоровью населения», заведующий отделом
иммунобиологических методов диагностики
(г. Пермь)

Долгих Олег Владимирович

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2015 г. в « ____ » часов
На заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «ПГМУ им.
академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская,26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул.
Петропавловская,26 и на сайтах www.pdma.ru и www.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время растет число детей с аллергическими заболеваниями (Абелевич М.М., 2014; Балаболкин И.И., 2010; Смирнова Г.И., 2013), в структуре которых у детей раннего возраста одно из первых мест занимает атопический дерматит (АтД) (Балаболкин И.И., 2010; Смирнова Г.И., 2013; Агафонов А.С, Ревякина В.А. 2013).

Наряду с ростом заболеваемости АтД остается напряженной эпидемиологическая ситуация по туберкулезу несмотря на некоторую стабилизацию в последние годы (Аксенова В.А., 2002; 2011; 2014). Ведущим методом защиты детей раннего возраста от тяжелых, генерализованных форм туберкулеза, эффективность которого доказана многолетним опытом применения, является иммунопрофилактика вакциной БЦЖ или БЦЖ-м в первые 3-7 дней жизни. Контроль за течением БЦЖ-вакцинного процесса, включающий наблюдение за кожной реакцией в месте введения вакцины, реакцией региональных лимфатических узлов возложен на врачей педиатрической службы (Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003). Несмотря на высокий охват детей иммунопрофилактикой туберкулеза, значительного снижения заболеваемости и инфицированности МБТ среди детей раннего и дошкольного возраста в настоящее время не достигнуто (Аксенова В.И., 2011; 2014). Известно, что БЦЖ-вакцинный процесс имеет продолжительный период активности (Литвинов В.И., 1970; Санакоева Л.П., 2007), и заболевания, возникшие на этом фоне, могут повлиять на становление противотуберкулезного иммунитета (ПТИ), и в силу многих причин уровень адаптивного специфического иммунитета у таких детей может не обеспечить им надежную защиту (Санакоева Л.П., 2007). Однако иммунологический контроль за поствакцинальным статусом иммунокомпроментированных детей после проведенной противотуберкулезной иммунизации не проводится. Это касается, прежде всего, детей с заболеваниями, при которых отмечается снижение клеточно-опосредованного звена иммунитета и фагоцитоза, имеющих ведущее значение в защитных реакциях против микобактерий туберкулеза (МБТ) (Абелевич М.М., 2014; Хаитов Р.М., 2009). Одним из таких заболеваний является АтД, при тяжелых и среднетяжелых формах которого отмечаются эти изменения иммунитета и нарушения барьерных функций кожи (Балаболкин И.И., 2010; Смирнова Г.И., 2013, 2014).

Несмотря на многочисленные исследования по иммунологической перестройке организма после БЦЖ - вакцинации и бесспорные доказательства эффективности специфической иммунопрофилактики туберкулеза (А.И. Тогунова, 1955; Е.Л. Кан, 1962; В.И. Пузик, 1966; А.А. Ефимова, 1968; М.А. Авербах, В.И. Литвинов, 1970, 1976; Л.А. Митинская, 1975) влияние АтД на становление и развитие ПТИ у вакцинированных детей не изучено. Без знаний об индивидуальном состоянии протективного ПТИ у детей с АтД. не возможен поиск новых технологий повышения эффективности иммунопрофилактики туберкулеза.

Изложенное выше позволило обосновать актуальность изучения влияния распространенного среднетяжелого атопического дерматита у детей раннего возраста на становление ПТИ после БЦЖ-вакцинации.

Цель исследования - выяснить особенности поствакцинального статуса у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ, страдающих распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом, 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 исследования

Впервые у детей с АтД проведено комплексное исследование по вакцинации БЦЖ, включающее оценку клинического течения вакцинного процесса, состояния естественной противомикробной защиты и становления поствакцинального ПТИ с использованием методов «нетрадиционной» инфекционной иммунологии: определения специфических изменений ФАЛ крови, специфической адгезивной способности лимфоцитов крови и специфического антителообразования.

Впервые установлены особенности формирования ПТИ у детей с распространенным среднетяжелым АтД, главными из которых являются: длительная активность БЦЖ-вакцинного процесса (по фагоцитарному тесту персистенция БЦЖ - до 3 лет у 55,6%, по иммунному фагоцитозу - до 3 лет у 88,9%); преобладании в механизме ПТИ в первые 2 года после иммунизации гуморального звена (через 2 года повышенную продукцию ПТАТ имеют 33,3% детей) и недостаточности клеточного (через 2 года напряженный ПТИ отсутствует у 40% детей).

Практическая значимость работы

Установлено, что индивидуальную количественную оценку иммунологической эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД можно проводить с помощью метода определения специфической адгезивной способности лимфоцитов крови по унифицированным показателям - ИСА и ИСРО, имеющих альтернативный характер оценки. Метод позволяет выявить среди детей с АтД лиц с риском по туберкулезу (отсутствием напряженного ПТИ). Перспективен для определения индивидуальных сроков I-ой ревакцинации против туберкулеза. Данный метод приобретает особую диагностическую ценность у детей при отсутствии поствакцинного кожного рубчика, отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а также отсутствии сведений о прививках БЦЖ.

Выявленные особенности течения местной кожной прививочной реакции и закономерности развития ПВА у детей с распространенным среднетяжелым АтД позволят педиатрам адекватно оценивать состояние поствакцинального статуса и принимать правильные управленческие решения.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей раннего возраста с распространенным среднетяжелым АтД имеются особенности течения кожной постпрививочной реакции на месте введения вакцины БЦЖ. БЦЖ - вакцинный процесс протекает часто на фоне недостаточности системы естественной противомикробной защиты и сопровождается развитием менее выраженной, но более длительно сохраняющейся ПВА.
2. У детей с распространенным среднетяжелым АтД, вакцинированных против туберкулеза, циркуляция субстанций БЦЖ в крови, выявляемая фагоцитарным тестом, наблюдается чаще, сохраняется более длительно. Активность иммунного процесса,

определяемая по специфическому повышению фагоцитоза, отмечается 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 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

Основные положения работы используются в учебном процессе при преподавании вопросов иммунопрофилактики у курсантов кафедры педиатрии дополнительного профессионального образования ГБОУ ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России и отражены в методических рекомендациях для участковых педиатров «Проблемы противотуберкулезной вакцинации, амбулаторная неонатология» г. Пермь, 2009 г.

Связь работы с научными программами

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

Апробация работы

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).

Апробация работы проведена на совместном заседании научно-координационного совета по педиатрии ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России: кафедры детских болезней лечебного факультета, кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, кафедры детских инфекционных болезней, кафедры факультетской педиатрии, кафедры пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии, кафедры госпитальной педиатрии от 25 июня 2015 г. (протокол № 19).

Публикации

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.).

Личный вклад автора

Автором проведены: анализ всей необходимой медицинской документации, клинико-лабораторное 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.

Структура и объем диссертации

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

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 atopическим дерматитом (АтД), в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет.

Критерии включения в группу сравнения: практически здоровые дети I-ПА 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 Зонне в анамнезе; отсутствие любой острой инфекционной патологии на момент лабораторного исследования ПТИ; 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.

У детей обеих групп 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). У детей с АтД было проведено анкетирование родителей по специальной анкете для детей с аллергической патологией.

Течение кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ изучено у 98 детей с распространенным среднетяжелым АтД и у 67 здоровых детей. Оценка кожной местной реакции проводилась 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.

Туберкулиновую чувствительность оценивали ретроспективно у 41 ребенка с распространенным среднетяжелым АтД и у 50 детей группы сравнения. Для этой цели использовались результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, которую проводили всем детям с периодичностью в 1 год (Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»). 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 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации от 21.03.2003 г.».

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 вне острых инфекционных заболеваний. У детей с АтД - в стадии ремиссии заболевания. 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 (В.Н. Каплин 1996 г.). Все исследования у каждого ребенка проводились одновременно на одном образце крови.

Определение состояния системы естественной противомикробной защиты организма проведено с использованием метода исследования ФАЛ крови с модифицированным способом ее индивидуальной оценки по интегральному показателю - индексу активности фагоцитов, соотнесенному со стандартами (ИАФст) (Патент РФ на

изобретение № 2131609, 10.06.1999) одновременно 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. По величине ИАФст выделялись 3 варианта реакции: 0,7-1,4 – нормальный уровень ФАЛ; менее 0,7 – недостаточность; более 1,4 – активация ФАЛ.

Исследования специфических изменений ФАЛ, индуцированных введением БЦЖ, были проведены с помощью метода определения специфических изменений фагоцитарной активности лейкоцитов крови (патент на изобретение № 1627992, 15.10.1990) 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.). 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:

$$ИСФ = \frac{ФЧ^{СП} \times 100\%}{Ср\ ФЧ_{д}^{СП}} : \frac{ФЧ^{К} \times 100\%}{Ср\ ФЧ_{д}^{К}}$$

где - ФЧ^{СП}_п - фагоцитарное число специфического ОФ у пациентов; ФЧ_{кп} - фагоцитарное число контрольного ОФ у пациентов; Ср ФЧ^{СП}_д – среднее значение фагоцитарного числа специфического ОФ донорской крови; Ср ФЧ^К_д - 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.

Состояние клеточного звена ПТИ исследовали методом определения специфической адгезивной способности лимфоцитов крови (Патент РФ на изобретение № 2302634, 10.07.2007). Проведено одновременное исследование 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. Диагностическую оценку специфической адгезии РОЛ проводили по унифицированному количественному показателю – индексу специфической адгезии (ИСА), вычисляемому по формуле:

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

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. Диагностическую оценку специфической адгезии высокоактивных РОЛ проводили по унифицированному количественному показателю – индексу специфического расположения объектов (ИСПО), вычисляемому по формуле:

$$ИСПО = \frac{\sum ро^{туб}/\sum ро^{диз}}{\sum ро^{туб}/\sum ро^{диз}}$$

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

Значения ИСРО 2,0 и более свидетельствовали о наличии напряженного клеточно-опосредованного ПТИ. Значения ИСРО менее 2,0 – о его отсутствии.

Одномоментные исследования гуморального звена ПТИ 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. Продукцию ПТАТ исследовали с помощью метода диагностического определения титров антител в РНГА с модифицированной оценкой по ИСТ (Каплин В.Н., 1996), вычисляемому 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 (Санакоева Л.П., 2007).

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 на специфические реакции ПТИ у детей исследуемых групп¹ после БЦЖ-вакцинации

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

Таблица 2

Нормативные значения специфических показателей ПТИ 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 результатов проведена с использованием программы Statistica 7, Microsoft Excel 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 $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного ретроспективного анализа первичной документации отягощенная наследственность по аллергии была выявлена у 70,2% детей (85 пациентов). Аллергические заболевания у матери и ее родственников встречались у 60% пациентов (51 ребенок), отца и его родственников у 27,1% детей (23 ребенка) и со стороны обоих родителей наследственность была отягощена в 12,9% случаев (11 человек). Ведущим заболеванием среди аллергопатологии у родственников был нейродермит (30,6%) и бронхиальная астма (17,6%). Проведенный сравнительный анализ позволил установить, что в структуре патологии акушерско-гинекологического анамнеза у матерей детей основной группы достоверно чаще, чем у матерей здоровых детей встречался гестоз ($p=0$), родоусиление ($p=0$) и оперативное родоразрешение ($p=0$), рис.2.

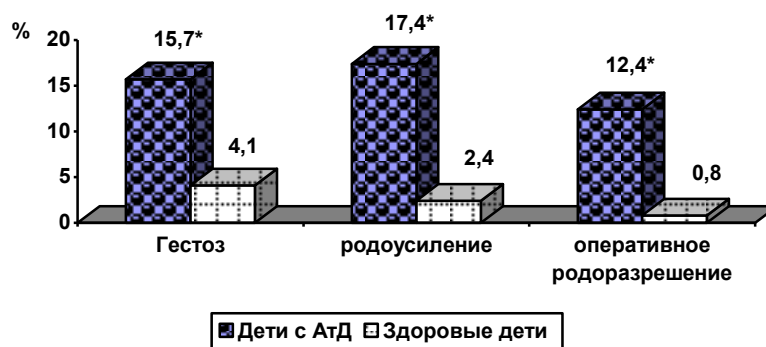


Рис. 2 Сравнительная характеристика материнского анамнеза у детей с АтД и детей группы сравнения, $p \leq 0,05$

В периоде новорожденности у детей с распространенным среднетяжелым АтД достоверно чаще встречалась токсическая эритема (16,5% и 4,9% соответственно; $p=0$).

В результате анализа особенностей вскармливания на первом году детей с распространенным среднетяжелым АтД установлено, что на искусственном вскармливании находились 50,4% (61 ребенок), в том числе 54,1% детей вскармливались коровьим молоком, 39,3% адаптированными молочными смесями и 4 ребенка (16,5%) соевой смесью. Сравнительный анализ процента детей на естественном вскармливании на первом году жизни достоверных отличий между двумя группами детей не выявил: на естественном вскармливании до 1 года находилось 44,6% детей с АтД и 57% здоровых детей ($p=0,07$). При ретроспективном анализе анамнеза заболевания было установлено, что начало клинических симптомов у 84,3% детей с АтД было спровоцировано введением в питание белков коровьего молока ($p=0,02$), в том числе в 56,9% случаев - при переводе на смешанное или искусственное вскармливание коровьим молоком или адаптированными молочными смесями на основе БКМ, и в 43,1% - при употреблении

матерью во время грудного вскармливания избыточного количества коровьего молока. У 2-х детей манифестация заболевания 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 3 детей (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. При анализе структуры сопутствующей патологии было выявлено, что у детей с распространенным среднетяжелым АтД достоверно чаще, чем у здоровых детей, выявлялся дисбактериоз кишечника (55,4% и 0,2% соответственно, $p=0$). Пациенты основной группы на первом году жизни чаще, чем дети из группы сравнения, болели ОРВИ (71,4% и 20,3% и соответственно, $p=0$).

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, а у 22 детей старше 2-х лет выявлялись клинические симптомы, характерные для детской стадии АтД. 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, наиболее часто в возрасте 5-9 месяцев (8 пациентов). 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.

Таким образом, клинико-анамнестические данные, полученные в наших исследованиях, подтверждают результаты исследований других авторов, изучавших данную проблему.

Как известно, местная прививочная кожная реакция является одним из критериев, по которому судят об иммунизирующем эффекте вакцины БЦЖ. При анализе течения кожной постпрививочной реакции в месте введения БЦЖ, была выявлена тенденция к более позднему появлению папулы: 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 ($p=0$). Стадия инфильтрации местной кожной реакции через 1,5 – 2 мес. у детей с АтД протекала с образованием пустулы в 3,6 раз чаще, чем у здоровых, $p=0$. Через 3-4 месяца у большинства детей с АтД определялся инфильтрат (60,6%), тогда как в группе здоровых детей у 78,6% уже сформировался рубчик. Через 5-9 мес. в месте введения БЦЖ у 95,2% детей основной группы и 96,2% детей группы сравнения уже определялся рубчик, средние диаметры которых достоверно не отличались друг от друга ($4,6 \pm 0,3$ и $4,0 \pm 0,3$ соответственно; $p=1,0$). Однако у детей с распространенным среднетяжелым АтД крайний срок формирования рубчика в месте введения БЦЖ наблюдался через 6 мес., в то время как в контрольной группе на 1 месяц раньше. Через 1 год у 94,7% детей с АтД и у 93,3% детей основной группы определялся рубчик, однако у детей основной группы средний его диаметр был достоверно меньше, чем у пациентов группы сравнения (рис.3).

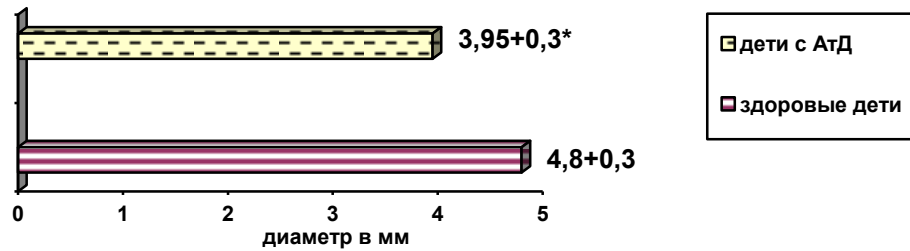


Рис. 3 Величина кожного поствакцинного рубчика у детей через 1 год после вакцинации, * $p=0,05$.

При оценке распространенности кожного поствакцинного рубчика у детей с АтД через 2 и 3 года отмечалось достоверное снижение доли детей, имеющих рубчик: (через 2 г. 84,6%, $p=0,03$; через 3 г. – 77,8%), что усугубляет проблему оценки эффективности вакцинации у детей с АтД в отдаленные сроки после вакцинации, так как у 15% - 22% детей рубчик отсутствует.

Было установлено, что стадии инфильтрата кожной реакции на месте введения БЦЖ у 94,2% детей с АтД совпала с манифестацией заболевания. Между сроком манифестации АтД и сроком наличия активного кожного процесса в месте введения вакцины ($r = +0,893 \pm 0,1$; $p=0$) выявлена высокой степени прямая корреляционная связь.

Таким образом, у детей с распространенным среднетяжелым АтД такое течение кожной постпрививочной реакции с более выраженной неспецифической фазой вакцинного процесса можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями кожи и характерной реактивностью детей-атопиков (Волкова Е.Н., 2006; Кунгуров Н.В., 2013; Смирнова Г.И., 2014; Afshar M.2013).

Образование через 1 год после вакцинации рубчика меньшего диаметра позволяет говорить о более низкой эффективности проведенной противотуберкулезной вакцинации у них (Митинская Л.А., 1975).

Наряду с местной кожной реакцией другим доступным для врача показателем специфического ответа на введение вакцины БЦЖ является туберкулиновая аллергия. При проведении ретроспективного анализа туберкулиновой чувствительности (табл.3) установлено, что через 1 и 2 года после БЦЖ-вакцинации частота ПВА (положительные и сомнительные реакции по пробе Манту) у детей обеих групп исследования достоверно не отличалась (через 1 год - 78,04% и 86,9% соответственно; $p=0,137$, через 2 года – 77,3% и 82% соответственно; $p=0,484$). В структуре ПВА у детей с распространенным среднетяжелым АтД так же как и у детей группы сравнения преобладали положительные реакции на туберкулин, однако частота их у детей с АтД была достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p \leq 0,05$), а частота сомнительных реакций выше ($p \leq 0,005$). Через 1 год после вакцинации БЦЖ у детей обеих исследуемых групп преобладали по степени интенсивности слабоположительные реакции (5-9 мм), но у детей с АтД они регистрировались чаще, чем у здоровых ($p=0,003$) (табл.4). Через 3 года ПВА у детей с АтД выявлялась чаще (72,7%), чем в группе сравнения (44%, $p=0$), в том числе и положительная реакция на туберкулин, которая регистрировалась более чем у половины детей. Частота отрицательных реакций на туберкулин у детей с АтД с увеличением поствакцинального срока достоверно не менялась, в отличие от здоровых детей, у которых через 3 года после иммунизации БЦЖ отмечалось достоверное повышение частоты отрицательных реакций по сравнению с предыдущим сроком ($p=0$).

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>54,5**</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: $p \leq 0,05$; по сравнению с предыдущим сроком у здоровых детей $p \leq 0,05$;

Средний диаметр папулы по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 ($p=0,016$) и 2 года ($p=0,003$) после БЦЖ-вакцинации у детей с АтД был меньше, чем у здоровых. У детей с АтД, как и у здоровых детей (Санакоева Л.П., 2007), установлена прямая корреляционная связь высокой степени между диаметром поствакцинового рубчика и величиной папулы по пробе Манту только через 1-год после вакцинации ($r=+0,713 \pm 0,02$, $p=0,009$). Выраженные реакции на туберкулин встречались у детей с АтД, как и у здоровых пациентов в единичных случаях, гиперергических реакций не было.

Таблица 4

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 инфильтрации, мм (M± m)	Чувствительность к туберкулину					
			Слабая		Средней интенсивности		Выраженная	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	<u>24</u>	<u>6,2±1,1*</u>	<u>18</u>	<u>75*</u>	<u>5</u>	<u>20,8*</u>	<u>1</u>	<u>4,2</u>
	19	9,5±0,7	11	57,9	7	39,1	1	4,4
2	<u>11</u>	<u>4,9±1,2**</u>	<u>8</u>	<u>72,7</u>	<u>2</u>	<u>18,2*</u>	<u>1</u>	<u>9,1</u>
	36	9,3±0,6	23	64,0	12	33,3	1	2,7
3	<u>6</u>	<u>5,6±1,5</u>	<u>4</u>	<u>66,7</u>	<u>2</u>	<u>33,3</u>	<u>0</u>	<u>0*</u>
	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; по сравнению с здоровыми детьми $p \leq 0,05$;

Таким образом, полученные нами данные о меньшей интенсивности ПВА в первые 2 года у детей с распространенным среднетяжелым АтД, могут указывать на более низкую эффективность проведенной у них вакцинации, по сравнению со здоровыми детьми.

Учитывая тесную взаимосвязь состояния неспецифической реактивности организма и становления специфического иммунитета, было проведено исследование ФАЛ крови как интегрального показателя состояния системы естественной противомикробной защиты у детей с распространенным среднетяжелым АтД, результаты которого приведены в табл. 5. Как видно из приведенных данных, у большинства детей с АтД во все сроки имелись отклонения фагоцитарной защиты от нормы. 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. В целом у детей с АтД недостаточность фагоцитоза встречалась чаще, чем у здоровых детей (33,8% и 12% соответственно; $p=0,01$). Среди детей с АтД, имеющих недостаточность фагоцитоза, осложненное пиодермией течение АтД отмечалось у 2-х (6,5%) детей в возрасте 5-9 месяцев.

Таблица 5

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

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

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

Наибольший процент детей с недостаточностью фагоцитоза выявлялся через 1 год после вакцинации: более чем у половины детей с АтД (54,5%) ($p=0$) (рис.4). Через 3 мес. - 1 год недостаточность фагоцитарной защиты встречалась в 5 раз достоверно чаще у детей с АтД, чем у здоровых детей (33,3% и 6,7%, соответственно $p=0$).

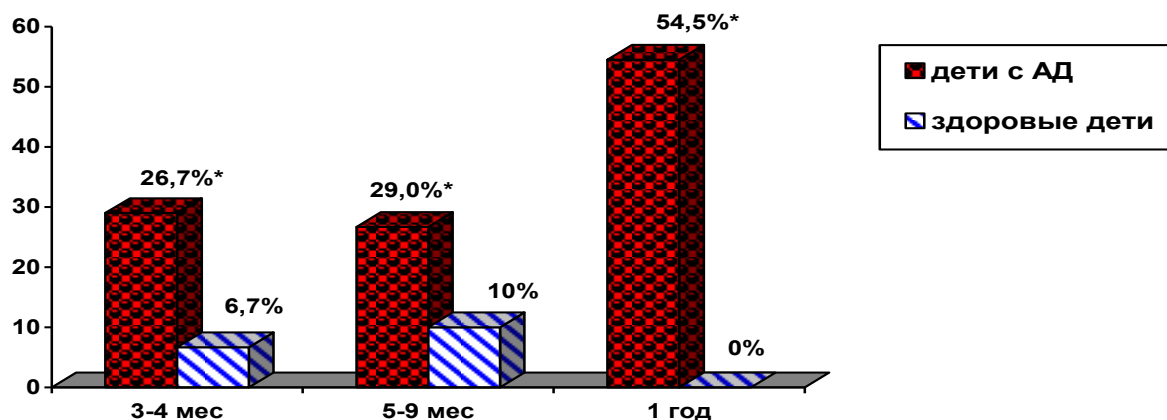


Рис. 4. Частота недостаточности фагоцитоза у детей с АтД через 3 мес. – 1 г. ($p \leq 0,05$)

Таким образом, наши результаты подтверждают данные, полученные другими авторами об имеющейся у детей АтД сниженной противoinфекционной защите, что не может не отразиться на становлении у них адаптивного ПТИ.

Для подтверждения гипотезы о более низком протективном ПТИ у вакцинированных БЦЖ детей с АтД (по результатам величины рубчика и ПВА через 1 год) были проведены комплексные исследования состояния адаптивного специфического иммунитета после БЦЖ-вакцинации в различные сроки после иммунизации. Для этого изучалось состояние фагоцитарного, гуморального и клеточного звеньев ПТИ.

Результаты исследования специфических изменений ФАЛ крови у детей приведены на рис. 5 и табл. 6.

Основные различия со здоровыми детьми выявлены по реакции фагоцитов в отношении Эк/туб, которую характеризовал ИСФэк, отражающий фазу бактериемии и персистенции БЦЖ в организме. Специфическая реакция в отношении Эк/туб выявлялась на протяжении всего периода наблюдения от 3 месяцев до 3 лет, преимущественно в виде повышения ФАЛ и достоверно чаще выявлялась у детей с АтД по сравнению со здоровыми на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5).

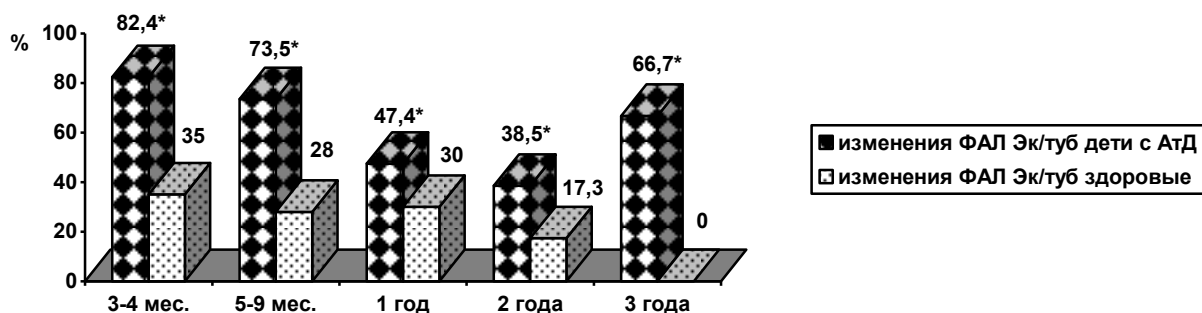


Рис. 5. Частота специфических изменений ФАЛ крови в отношении Эк/туб у детей исследуемых групп через 3 мес. – 3 г. после вакцинации БЦЖ (* $p \leq 0,05$)

Наибольшая частота детей с повышением ИСФэк наблюдалась через 3-4 месяца (82,4%) в экссудативно-инfiltrативную стадию кожной постпрививочной реакции и 5-9 месяцев (70,6%) после иммунизации. В последующем, реакция имела волнообразное течение: через 1 год количество детей, имеющих повышение фагоцитоза Эк/туб, снизилось в 1,5 раза ($p=0$), по сравнению с предыдущим сроком, а через 2 года - еще в 1,2 раза ($p=0$) с последующим увеличением через 3 года в 1,4 раза ($p=0$). Специфическая реакция в отношении Эк/туб на первом году после иммунизации была более выраженной у детей с

АтД, чем у здоровых детей, (табл. 6); сохранялась дольше, чем у здоровых детей (через 3 года - у 66,7% детей с АтД – и отсутствовала у всех здоровых; $p=0$) (рис 5).

Таблица 6

Динамика специфических показателей ПТИ у детей исследуемых групп в поствакцинальный период

Срок после вакцинации	Показатели противотуберкулезного иммунитета ($M \pm m$)				
	ИСФэк	ИСФэаг	ИСА	ИСРО	ИСТ
3-4 месяца	$4,6 \pm 1,2^*$	$5,4 \pm 0,9^*$	$3,7 \pm 0,75$	$0,63 \pm 0,25$	$9,22 \pm 3,49^*$
	$1,51 \pm 0,1$	$3,29 \pm 0,1$	$8,96 \pm 2,78$	$1,56 \pm 0,87$	$1,21 \pm 0,14$
	(n=17/20)	(n=17/20)	(n=8/15)	(n=8/15)	(n=17/15)
5-9 месяца	$3,4 \pm 0,8^*$	$3,7 \pm 0,6$	$4,11 \pm 1,02$	$5,32 \pm 2,02^*$	$2,12 \pm 0,82$
	$1,54 \pm 0,39$	$2,64 \pm 0,87$	$8,41 \pm 2,54$	$2,7 \pm 0,95$	$1,71 \pm 0,46$
	(n=34/25)	(n=34/25)	(n=21/20)	(n=21/20)	(n=21/20)
1 год	$3,42 \pm 0,68^*$	$5,3 \pm 1,1^*$	$2,14 \pm 0,45$	$4,86 \pm 1,37$	$1,79 \pm 0,43$
	$1,52 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,4$	$9,47 \pm 9,01$	$9,67 \pm 4,14$	$2,9 \pm 0,9$
	(n=19/30)	(n=19/30)	(n=16/15)	(n=16/15)	(n=19/15)
2 года	$1,9 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,7$	$5,2 \pm 1,78$	$6,6 \pm 2,8$	$6,58 \pm 3,95^*$
	$1,18 \pm 0,98$	$2,87 \pm 0,72$	$7,65 \pm 1,68$	$7,93 \pm 1,83$	$1,46 \pm 0,3$
	(n=13/23)	(n=13/23)	(n=10/25)	(n=10/25)	(n=10/25)
3 года	$1,8 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,8^*$	$7,19 \pm 4,87$	$2,77 \pm 0,86$	$0,98 \pm 0,27$
	$1,09 \pm 0,1$	$1,29 \pm 0,1^{**}$	$4,52 \pm 1,21$	$5,12 \pm 1,9$	$1,0 \pm 0,16$
	(n=9/25)	(n=9/25)	(n=8/25)	(n=8/25)	(n=9/21)

Примечание: числитель - дети с АтД, знаменатель - здоровые дети; * достоверное отличие от показателей здоровых детей и ** от предыдущего срока у здоровых детей $p \leq 0,05$

Повышение ФАЛ крови в отношении Эк/туб выявлялось чаще у детей с недостаточностью уровня фагоцитарной защиты, чем у детей с ее нормальным уровнем (рис.6).

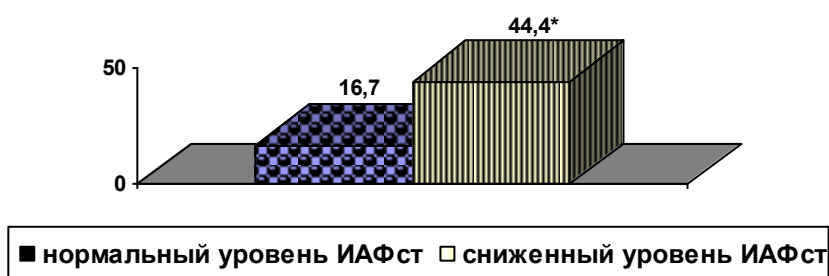


Рис. 6 Частота специфического изменения фагоцитоза Эк/туб у детей с атопическим дерматитом через 1 - 2 года после вакцинации БЦЖ в зависимости от уровня фагоцитарной защиты. Примечание: *по отношению с нормальным уровнем ИАФ_{ст}, $p=0$;

Специфическая реакция в отношении Эк/туб в целом через 3 месяца – 3 года наблюдалась у большего процента детей с АтД (61,9%), чем у здоровых (21,9%) ($p=0$). У здоровых детей реакция появлялась также через 3-4 месяца, но сохраняясь до 2-х лет только у 17,3% детей.

Таким образом, установленный факт более длительного нахождения штамма БЦЖ в организме привитых детей с АтД объясняет более длительно сохраняющуюся у них

сенсibilизацию к туберкулину, не снижающуюся через 3 года до отрицательной у 72,7%, как у здоровых детей.

Анализ результатов специфического изменения фагоцитоза Эаг/туб, который характеризовал ИСФЭаг, отражающий иммунную реакцию выявил следующую закономерность. Специфическая реакция у детей с АтД выявлялась на протяжении всего исследуемого периода от 3 месяцев до 3 лет в виде повышения без достоверной разницы по частоте реагирующих в различные сроки наблюдения (рис. 7). У здоровых детей отмечалась такая же закономерность, но только до 2-х лет. Через 3 года доля детей с АтД имеющих специфическое повышение фагоцитоза Эаг/туб была в 3,7 раза больше, по сравнению со здоровыми, среди которых наблюдалось снижение в 3 раза доли детей со специфической реакцией.

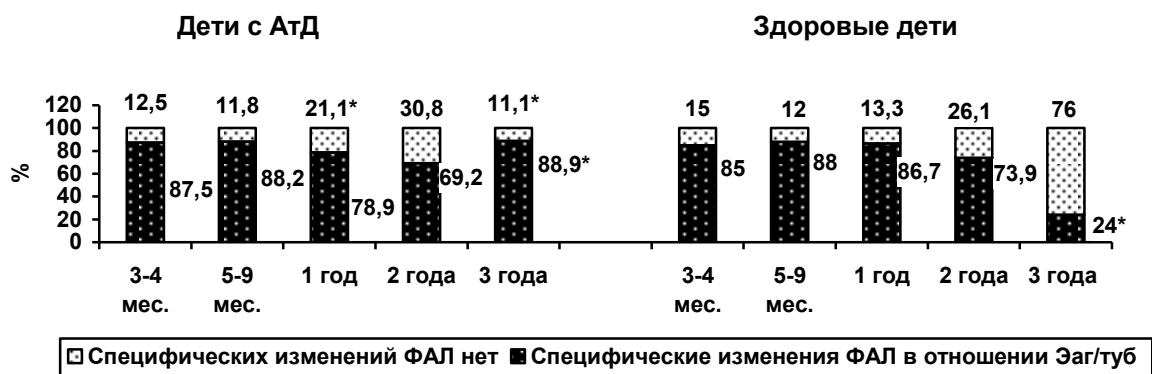


Рис. 7. Частота специфических изменений ФАЛ крови в отношении Эаг/туб у детей исследуемых групп в зависимости от поствакцинального срока; по сравнению со здоровыми детьми * $p \leq 0,05$

Средние значения ИСФЭаг в сравнении со здоровыми детьми, у детей с АтД были достоверно выше через 3-4 месяца, 1 и 3 года после вакцинации (табл. 6).

С учетом специфических реакций на оба объекта фагоцитоза (Эаг/туб и Эж/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.

Установлено, что через 1 год после вакцинации у детей с АтД специфическая реакция фагоцитов достоверно чаще выявлялась у детей с оптимальным рубчиком (не менее 4 мм), чем у детей с рубчиком менее 4 мм ($p=0,03$). Такая же закономерность наблюдалась и в группе сравнения (84,7% и 65,3%, соответственно; $p=0,002$) (табл. 7).

Таблица 7

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

Диаметр рубчика, мм ($M \pm m$)	ИСФЭаг ($M \pm m$)	ИСФЭаг 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 * $p=0,03$

Через 1 год после 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 ИСФЭаг ($r=+1,0 \pm 0$, $p < 0,05$), а через 2

года - высокая обратная корреляционная связь между средним диаметром папулы и средним значением ИСФ_{Эар} ($r = -1,0 \pm 0$, $p < 0,05$).

Установлено также, что через 1-2 года после вакцинации среди детей с положительной пробой Манту специфической реакции фагоцитов выявлялась чаще у детей, имеющих меньший диаметр папулы (табл.8).

Таблица 8
Средняя величина ИСФ_{Эар} и частота специфического повышения фагоцитоза Эар/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 _{Эар} (M±m)	ИСФ _{Эар} 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 - * $p=0,000$; ** $p=0,009$

Результаты исследования розеткообразующей способности лимфоцитов крови через 3 месяца – 3 года после иммунизации БЦЖ позволили установить следующие ее особенности у детей с АтД (рис. 8). У детей с АтД первой (у 75% пациентов через 3-4 месяца) появлялась реакция в виде повышения специфической адгезивной способности общей популяции РОЛ крови (по ИСА) так же как и у здоровых детей (у 66,7% через 3-4 месяца). Далее, частота детей с АтД, имеющих диагностическое значение ИСА, начиная с 5-9 мес. и до 2 лет была достоверно ниже, чем у здоровых, у которых уже через 1 и 2 года после вакцинации у 100% пациентов ИСА был повышен и снижение его в 1,9 раза произошло через 3 года ($p=0$). У детей с АтД снижение доли детей, имеющих специфическую реакцию лимфоцитов с 75% (через 3-4 месяца) до 43,8% установлено уже через 1 год после вакцинации БЦЖ.

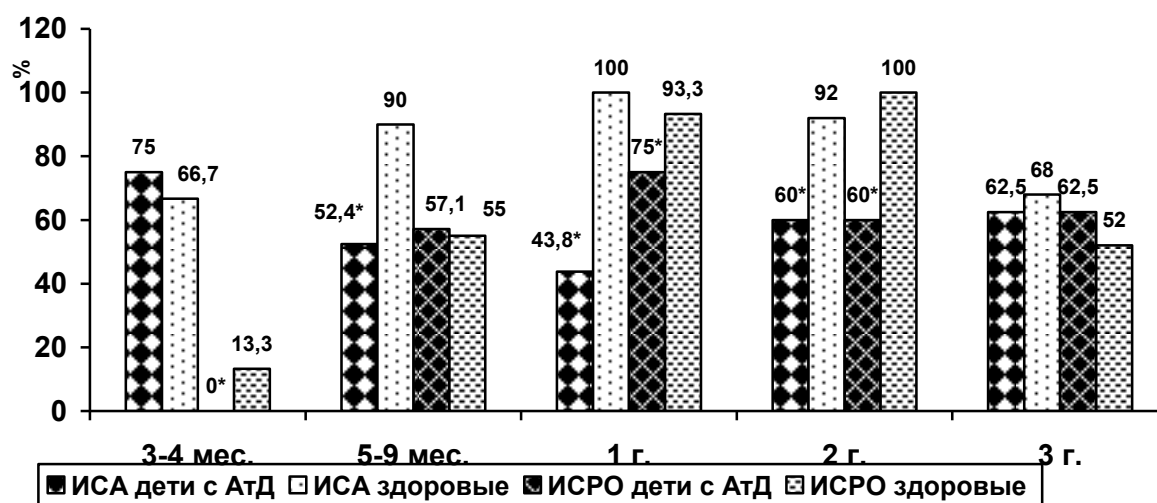


Рис. 8. Динамика частоты повышения ИСА и ИСПО у детей с АтД и здоровых детей через 3 мес. – 3 г. после вакцинации БЦЖ; * по сравнению со здоровыми $p \leq 0,05$

Напряженный ПТИ, выявляемый по повышению специфической адгезивной способности высокоактивных РОЛ (по ИСРО), у детей с АтД начал формироваться позднее (через 5-9 мес.), чем у здоровых (через 3-4 мес.) и выявлялся у них реже через 1 (75% и 93,3% соответственно; $p=0$) и 2 года (60% и 100% соответственно; $p=0$) после вакцинации БЦЖ.

При изучении взаимосвязи среднего диаметра рубчика со средней величиной ИСА через 1 год после иммунизации у детей с АтД выявлена прямая высокая корреляционная связь ($r = +1,0+0$, $p = 0,04$). У детей с АтД 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, $p=0,049$. У 30,4% детей с отрицательным результатом пробы Манту выявлялся напряженный ПТИ, и у 16,7% по ИСА регистрировалась специфическая реакция клеточного звена иммунитета (рис. 9). Через 1-2 года после вакцинации БЦЖ установлена высокая прямая корреляционная связь между частотой ПВА и частотой напряженного ПТИ по ИСРО ($r = +1,0\pm 0$; $p = 0,04$).

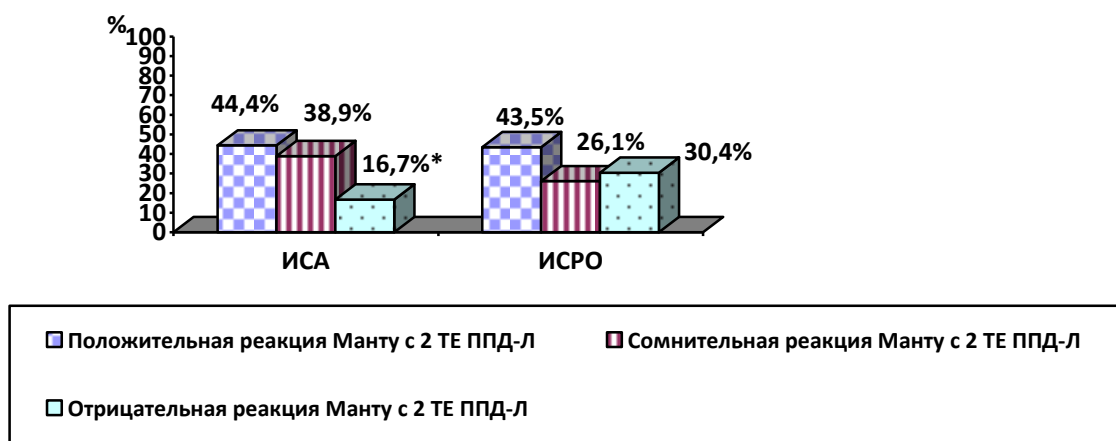


Рис. 9 Частота диагностического повышения ИСА и ИСРО, в зависимости от туберкулиновой чувствительности у детей с АтД, через 1-3 года после иммунизации.
* $p \leq 0,05$

Таким образом, впервые было установлено, что у детей с распространенным среднетяжелым АтД имеется недостаточность клеточного звена специфического адаптивного иммунитета в первые 2 года после проведенной на 3-5 день жизни вакцинации БЦЖ. Через 1 год не имеют надежной защиты от туберкулеза 25% детей, а через 2 года – 40%.

При анализе состояние специфического гуморального иммунитета у детей с распространенным среднетяжелым АтД было выявлено, что повышенный синтез ПТАТ наблюдался у детей с АтД на протяжении от 3-4 месяцев до 2 лет с момента вакцинации БЦЖ с наибольшей средней величиной ИСТ (в 7,6 раз больше, чем у здоровых) и частотой диагностического уровня ИСТ через 3-4 месяца (у 55,6%) в экссудативно-инfiltrативную фазу постпрививочной кожной реакции. У здоровых детей в этот поствакцинальный срок реакция уже не определялась (табл. 9).

Характеристика продукции ПТАТ у детей с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом после вакцинации БЦЖ по ИСТ

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

Примечание: в числителе – дети с АД, в знаменателе – здоровые дети; по отношению к предыдущему сроку у детей с АД $p \leq 0,05$; по отношению к здоровым детям $p \leq 0,05$;

Через 5-9 месяцев у детей с АД наблюдалось снижение средних значений ИСТ и частоты специфического сдвига титров АТ: величина ИСТ снизилась в 4,3 раза, а частота – в 1,7 раза. 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. В целом, в первые 2 года у детей с АД специфический гуморальный ответ выявлялся в 2,8 раза чаще.

У детей с АД выявлена высокая обратная корреляционная связь между частотой ИСТ и частотой ИСРО в поствакцинальном периоде с 3-4 месяцев до 2 лет ($r = -0,8 \pm 0,2$; $p=0,03$), что не противоречит известной закономерности взаимосвязи гуморального и клеточного звеньев в механизме ПТИ (Медуницин Н.В., 2004).

Таким образом, у детей с АД продукция ПТАТ, выявляемая РНГА, так же как и специфические изменения ФАЛ крови, свидетельствует об активности БЦЖ-вакцинного процесса. Однако РНГА уступает по чувствительности фагоцитарному тесту, так как выявляет активность процесса только до 2-х лет и у меньшей доли детей. Хорошо выраженная реакция специфического антителообразования у детей с АД свидетельствует о возрастании роли гуморального звена в ПТИ.

Выводы

1. Начало заболевания у 76% детей с распространенным среднетяжелым АтД 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 кожной реакции на месте введения вакцины 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; $p=0,05$).
3. ПВА по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 и 2 года после вакцинации БЦЖ 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.
4. Становление и развитие ПТИ после вакцинации БЦЖ у детей с распространенным АтД средней степени тяжести характеризуется более длительной персистенцией в организме вакцинного штамма микобактерий (у 66,7% до 3-х лет) и более выраженной бактериемией до 1 года, выявляемой по ИСФ_{эк}. Бактериemia наблюдается в 2,7 раза чаще на фоне недостаточности фагоцитоза. Активность иммунного вакцинного процесса, выявляемая реакцией фагоцитов по ИСФ_{эаг}, характеризуется большей выраженностью на первом году, наблюдается через 3 года в 3,7 раза чаще, чем у здоровых детей (88,9% и 24%, соответственно; $p=0$).
5. Специфический гуморальный ответ у детей с распространенным среднетяжелым АтД, выявляемый по повышению ИСТ, определяется в период от 3-4 месяцев до 2-х лет после вакцинации БЦЖ в 2,8 раза чаще, чем у здоровых детей, что свидетельствует о сохранности у них гуморального звена и преобладании его в механизме ПТИ.
6. У детей со среднетяжелым распространенным АтД специфический клеточный иммунный ответ после вакцинации БЦЖ, характеризующийся повышением специфической адгезивной способности РОЛ крови (по ИСА) в период с 3-4 мес. до 3-х лет, наблюдается реже: через 5-9 мес. - в 1,7 раза, через 1 год – в 2,3 раза, через 2 года – в 1,5 раза, чем у здоровых детей.
7. Напряженный адаптивный ПТИ после иммунизации БЦЖ, определяемый по ИСРО, у детей с распространенным среднетяжелым АтД появляется позднее (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 его не имеют 37,5% детей с АтД.

Рекомендации практическому здравоохранению

1. Педиатрический контроль за прививочной реакцией у вакцинированных БЦЖ детей с распространенным среднетяжелым АтД 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.
2. Для правильной интерпретации результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с распространенным среднетяжелым АтД необходимо учитывать особенности ПВА в первые 3 года после БЦЖ-вакцинации, для которой характерно 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 поствакцинного рубчика и (или) наличия отрицательных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с целью индивидуальной оценки ПТИ показано определение специфической адгезивной способности РОЛ крови с сочетанным учетом величины ИСА и ИСРО. Значения ИСА более 1,8 и ИСРО не менее 2,0 свидетельствуют о наличии напряженного ПТИ.
 4. Детей с распространенным среднетяжелым АтД в первые 2 года после вакцинации БЦЖ следует рассматривать как группу риска по туберкулезной инфекции в связи с низким уровнем ПТИ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Использование комплекса предложенных реакций перспективно для изучения длительности адаптивного ПТИ у детей после БЦЖ-вакцинации, определения индивидуальных сроков первой ревакцинации против туберкулеза, а также возможного проведения иммунопротекции БЦЖ-вакцинного процесса с целью повышения эффективности противотуберкулезной иммунопрофилактики.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Чекмарева Н.Н. Критерии оценки противотуберкулезного иммунитета у детей после вакцинации БЦЖ / Н.Н. Чекмарева, Л.П. Санакоева, Л.А. Четвертных // Пермский медицинский журнал. - 2011. - № 1. – С. 35-43.
2. Грымова Н.Н. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей с atopическим дерматитом / Н.Н. Грымова, Л.П. Санакоева // Пермский медицинский журнал. - 2014. - № 4. – С. 100-105.
3. Грымова Н.Н. Состояние поствакцинального противотуберкулезного иммунитета у детей с atopическим дерматитом / Н.Н. Грымова, Л.П. Санакоева [Электронный ресурс] // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – 1(1). – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/>.

Публикации в других изданиях

1. Чекмарева Н.Н. Состояние противотуберкулезного иммунитета у детей с atopическим дерматитом/ Н.Н. Чекмарева, Л.П. Санакоева, В.В. Наборщикова// Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2009. - №3. – С.51
2. Чекмарева Н.Н. Новый метод оценки противотуберкулезного иммунитета у детей/ Н.Н. Чекмарева, Л.П. Санакоева, Л.А. Четвертных // Вакцинопрофилактика: итоги, проблемы, перспективы (материалы научно-практической конференции).– Пермь.- 2010. – С. 99-105.
3. Чекмарева Н.Н. Местная прививочная реакция у детей с atopическим дерматитом, иммунизированных против туберкулеза/ Н.Н. Чекмарева, В.В. Наборщикова, Л.П. Санакоева// Вестник РГМУ. – 2008. – Т.4. - №63. – С.52
4. Поствакцинальная аллергия у детей с atopическим дерматитом иммунизированных вакциной БЦЖ// Материалы межрегиональной научно-

практической научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГБУЗ ПК «Детская городская клиническая больница № 3», 9 апреля 2013. Пермь, 2013. – С.186-190.

Методические рекомендации

Санакоева Л.П. Проблемы противотуберкулезной вакцинации: амбулаторная неонатология/Л.П. Санакоева, Н.Н. Чекмарева, Л.А. Четвертных. Пермь. – 2009. – 71 с.

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
 ИСФэаг – индекс специфического изменения фагоцитоза в отношении антигенных объектов фагоцитоза
 ИСФ эк - индекс специфического изменения фагоцитоза в отношении «комплексных» объектов фагоцитоза
 ИСА – индекс специфической адгезии
 ИСРО – 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 непрямой гемагглютинации
 РФ – Российская Федерация
 ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов
 ФЧ – фагоцитарное число
 ЭД – эритроцитарный диагностикум
 Эаг – эритроциты барана, сенсibilизированные антигеном
 Эаг/диз - эритроциты барана, сенсibilизированные дизентерийным антигеном (Зонне)
 Эаг/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

Подписано в печать 2015 Формат 60x90/16
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.