

© Н.Н. Грымова, Л.П. Санакоева

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ

г. Пермь, Россия

СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Аннотация. Проведены исследования специфического иммунитета у 63 детей с атопическим дерматитом и 100 здоровых детей через 3–4, 5–9 месяцев, 1, 2 и 3 года с момента вакцинации БЦЖ. Используются методы «нетрадиционной» иммунологии: определение противотуберкулезных антител в реакции пассивной гемагглютинации с модифицированной ее оценкой по индексу специфического сдвига титров антител и исследование специфической адгезивной способности лимфоцитов крови с вычислением индекса специфической адгезии и индекса специфического расположения объектов, с использованием в реакциях антигенных эритроцитарных диагностикумов, туберкулезного и шигеллезного Зонне. Установлена недостаточность клеточного звена иммунитета и более выраженный гуморальный иммунитет у детей с атопическим дерматитом. Уже через 2 года 40 % детей с атопическим дерматитом имели слабую иммунную защищенность от туберкулеза.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети раннего возраста, вакцинация БЦЖ, противотуберкулезный иммунитет.

© N.N. Grymova, L.P. Sanakoeva

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

THE CONDITION OF POSTVACCINAL ANTITUBERCULOSIS IMMUNITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Abstract. Researches of the specific immunity of 63 children with atopic dermatitis and 100 healthy children in 3–4, 5–9 months, 1, 2, and 3 years after BCG vaccination were held. The methods of "unconventional" immunology such as identification of tuberculosis antibodies in the passive hemagglutination reaction with its modified assessment according to the index of specific shift of antibody titers and specific study of the adhesive ability of blood lymphocytes with the calculation of the indices of specific adhesion and location of objects using erythrocyte antigen reaction diagnostics, tuberculosis and Zonne shigellosis were used. The investigation revealed cellular immunity deficiency and marked humoral immunity in children with atopic dermatitis. After 2 years 40 % of children with atopic dermatitis had a weak immune protection against tuberculosis.

Keywords: atopic dermatitis, infants, BCG vaccination, antituberculosis immunity.

Введение. В условиях крайне неблагоприятной эпидемиологической ситуации, характеризующейся ростом всех эпидемических показателей по

детскому туберкулезу, сочетающейся с негативными тенденциями в состоянии здоровья детей, требуется серьезная коррекция системы специфической иммунопрофилактики туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста [1]. Известно, что БЦЖ-вакцинный процесс имеет продолжительный период активности. Заболевания, возникшие на этом фоне, могут повлиять на становление противотуберкулезного иммунитета (ПТИ), при этом в силу многих моментов уровень адаптивного специфического иммунитета у таких детей может не обеспечить им надежную защиту. Это касается, прежде всего, заболеваний, при которых отмечается недостаточность клеточно-опосредованного звена иммунитета и фагоцитоза, имеющих ведущее значение в защитных реакциях против микобактерий туберкулеза (МБТ) [5, 11]. Одним из таких заболеваний является атопический дерматит (АтД), распространенность которого в последнее десятилетие имеет неуклонный рост и манифестация которого наступает в первые месяцы жизни [2, 10]. Влияние АтД на становление ПТИ у детей после вакцинации БЦЖ не изучено.

Цель – установить особенности становления и развития адаптивного ПТИ у детей раннего возраста с АтД после вакцинации БЦЖ с использованием иммунологических тестов, характеризующих специфическую адгезивную способность лимфоцитов крови и специфическое антителообразование.

Материал и методы. Проведено сравнительное рандомизированное исследование у 63 детей с АтД (основная группа). Диагноз заболевания был поставлен согласно критериям Hanifin & Rajka [12] с учетом российского согласительного документа [2]. В исследование включены дети со среднетяжелым течением АтД в фазе ремиссии не менее 2 месяцев. Группу сравнения составили 100 клинически здоровых детей (первая и вторая группы здоровья) без факторов риска аллергии. Критериями отбора детей обеих групп для оценки их поствакцинального статуса были: иммунизация

вакциной БЦЖ на 3–5 день жизни, отсутствие инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), контакта с больным туберкулезом, заболевания дизентерией Зонне в анамнезе, а также отсутствие на момент взятия крови любых острых заболеваний, наличие информированного согласия родителей. Исследования у детей обеих групп проводились через 3–4 месяца, 5–9 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года после вакцинации БЦЖ.

Для оценки состояния ПТИ использовали метод определения специфической адгезивной способности лимфоцитов крови, разработанный под руководством профессора В.Н. Каплина и модифицированный с участием автора [3, 8]. В качестве объектов адгезии использовали эритроциты из коммерческих сухих антигенных эритроцитарных диагностикумов (ЭД) для РНГА: антигенного (фосфатид) туберкулезного (Эаг/туб, специфический объект) и шигеллезного Зонне (Эаг/диз, контрольный объект), выпускаемых серийно РАО «Биопрепарат» Санкт-Петербургского НИИВС. Особенностью метода являлось то, что адгезивную способность лимфоцитов исследовали в одной пробе крови одновременно к Эаг/туб и Эаг/диз. При микроскопировании мазка одновременно учитывали количество Эаг/туб и Эаг/диз, адгезированных розеткообразующими лимфоцитами (РОЛ), и лимфоцитами, адгезировавшими по 1 объекту. В группу РОЛ включали лимфоциты с адгезией трех и более эритроцитов одной специфичности. Количественную оценку суммарной адгезии Эаг/туб производили не по абсолютному числу адгезированных эритроцитов, а по унифицированному количественному показателю – индексу специфической адгезии (ИСА), величину которого рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ИСА} = \frac{A_{\text{РОЛ}}^{\text{туб}} / A_{\text{РОЛ}}^{\text{диз}}}{A(1)^{\text{туб}} / A(1)^{\text{диз}}}, \quad (1)$$

где $A_{\text{РОЛ}}^{\text{туб}}$ и $A_{\text{РОЛ}}^{\text{диз}}$ – суммы адгезии Эаг/туб и Эаг/диз у розеткообразующих лимфоцитов, $A(1)^{\text{туб}}$ и $A(1)^{\text{диз}}$ – суммы адгезии тех же объектов у лимфоцитов, адгезировавших по одному объекту.

Диагностическая величина ИСА была определена в ранее проведенных нами исследованиях [8, 9], значения индекса более 1,8 указывали на наличие специфического иммунного ответа. Далее проводили количественный учет объектов разной специфичности, адгезированных только РОЛ, в зависимости от их расположения на мембране клеток. По расположению объектов адгезии на мембране лимфоцита выделяли 2 класса РОЛ. Один класс – высокоактивные РОЛ с тесным расположением трех и более Эаг/туб или Эаг/диз, условно названными «иммунными». Их наличие косвенно свидетельствовало о высокой плотности специфичных для лигандов паттерн-распознающих рецепторов. Второй класс РОЛ – лимфоциты с разрозненным расположением трех и более объектов адгезии, условно названные «диффузными». Появление их косвенно отражало низкую плотность распределения паттерн-распознающих рецепторов на наружной мембране лимфоцитов. Для количественной оценки адгезивной способности РОЛ с учетом расположения объектов адгезии введен другой показатель – индекс специфического расположения объектов (ИСПО), рассчитываемый по формуле (2):

$$\text{ИСПО} = \frac{\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{И}}_{\text{туб}} / \sum_{\text{РОЛ}}^{\text{И}}_{\text{диз}}}{\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{Д}}_{\text{туб}} / \sum_{\text{РОЛ}}^{\text{Д}}_{\text{диз}}}, \quad (2)$$

где $\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{И}}_{\text{туб}}$ – сумма Эаг/туб, адгезированных РОЛ, образующими «иммунные» розетки; $\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{И}}_{\text{диз}}$ – сумма Эаг/диз, адгезированных РОЛ, образующими «иммунные» розетки; $\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{Д}}_{\text{туб}}$ и $\sum_{\text{РОЛ}}^{\text{Д}}_{\text{диз}}$ – суммы эритроцитов из соответствующих туберкулезного и дизентерийного ЭД, адгезированных РОЛ, образующими «диффузные» розетки.

Диагностическая величина ИСПО была определена в ранее проведенных нами исследованиях [8, 9], значения ИСПО 2,0 и более указывали на наличие напряженного ПТИ. Применяемый способ расчета позволял обходиться без формирования контрольной группы, а унифицированные показатели в виде индексов, имеющих альтернативный характер значений, давали возможность проводить индивидуально количественную оценку прививочного ПТИ.

Специфическое антителообразование исследовали в РНГА классическим микрометодом, но с модифицированной оценкой результатов реакции, повышающей ее диагностическую значимость [3, 4]. В качестве антигена (АГ) для выявления в сыворотке крови циркулирующих противотуберкулезных антител (ПТАТ) применяли сухой туберкулезный (фосфатидный) ЭД для РНГА. В качестве неспецифического контроля в реакциях антителообразования использован титр противодизентерийных антител (ПДАТ), исследуемый в РНГА с соответствующим ЭД (Зонне). Антитела (АТ) определяли путем последовательных двойных разведений сыворотки, начиная с 1:2. Титр определяли по конечному разведению, при котором еще имелась агглютинация на 3+. При оценке результатов РНГА был использован унифицированный показатель – индекс специфического сдвига титров антител (ИСТ), который рассчитывали по формуле (3):

$$\text{ИСТ} = \frac{T_{\text{туб}}^{\text{в}} / T_{\text{диз}}^{\text{в}}}{\text{Ср}T_{\text{туб}}^{\text{к}} / \text{Ср}T_{\text{диз}}^{\text{к}}} \quad (3)$$

$T_{\text{туб}}^{\text{в}}$ – титр АТ к туберкулезному АГ у вакцинированных, $T_{\text{диз}}^{\text{в}}$ – титр АТ к дизентерийному АГ у вакцинированных; $\text{Ср}T_{\text{туб}}^{\text{к}}$ и $\text{Ср}T_{\text{диз}}^{\text{к}}$ – средние титры АТ к соответствующим антигенам у контрольных лиц

В качестве контрольных сывороток использовали сыворотки детей 6–7-летнего возраста с туберкулинонегативной реакцией перед ревакцинацией БЦЖ, с угасшим первичным прививочным ПТИ. Индивидуальная оценка результатов проводилась по диагностическим критериям, определенным в ранее проведенных исследованиях [4, 9]: при значении ИСТ более 2,0 (дети до 1 года) и более 4,0 (дети старше 1 года) констатировали специфический сдвиг титра АТ, который свидетельствовал о повышенной продукции ПТАТ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Биостат» с использованием t-критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат для сравнения долей, критерия Манна-Уитни для малого числа наблюдений. Степень связи между изучаемыми

признаками определяли с помощью коэффициента корреляции (Спирмена, Пирсона) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании адгезивной способности РОЛ крови у детей с АтД на протяжении всего наблюдаемого поствакцинального периода отмечалось ее повышение в отношении Эаг/туб (табл. 1). Средние значения ИСА, повысившись через 3–4 месяца в 2 раза (относительно верхней границы нормы – 1,8), оставались стабильно повышенными на протяжении всего первого года после вакцинации. Повторное достоверное повышение средней величины ИСА в 2,4 раза, относительно срока 1 год, установлено через 2 года. Через 3 года ИСА существенно не изменился по сравнению с предыдущим сроком ($p = 0,1$).

Таблица 1

Динамика индекса специфической адгезии (ИСА) лимфоцитов крови и частоты разных вариантов реакции у детей с АтД в поствакцинальный период

| Срок после вакцинации | Количество детей | ИСА $M \pm m$ | Диапазон значений ИСА | ИСА | | | |
|-----------------------|------------------|--|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|
| | | | | повышен | | норма | |
| | | | | Абс. | % | Абс. | % |
| 3–4 мес. | 8/15 | $\frac{3,7 \pm 0,75}{8,96 \pm 2,78}$ | $\frac{1,0-7,23}{0,9-41,3}$ | $\frac{6}{10}$ | $\frac{75,0}{66,7}$ | $\frac{2}{5}$ | $\frac{25,0}{33,3}$ |
| 5–9 мес | 21/20 | $\frac{4,11 \pm 1,02}{8,41 \pm 2,54}$ | $\frac{0,21-15,5}{0,64-35,4}$ | $\frac{11}{18}$ | $\frac{52,4^{**}}{90,0}$ | $\frac{10}{2}$ | $\frac{47,6^{**}}{10,0}$ |
| 1 год | 16/15 | $\frac{2,14 \pm 0,45}{9,47 \pm 9,01}$ | $\frac{0,12-7,47}{(2,1-27,5)}$ | $\frac{7}{15}$ | $\frac{43,8^{**}}{100}$ | $\frac{9}{0}$ | $\frac{56,2^*}{0}$ |
| 2 года | 10/25 | $\frac{5,2 \pm 1,78^*}{7,65 \pm 1,68}$ | $\frac{(0,1-15,3)}{0,78-17,3}$ | $\frac{6}{23}$ | $\frac{60^{**}}{92,0}$ | $\frac{4}{2}$ | $\frac{40,0^{**}}{8,0}$ |
| 3 года | 8/25 | $\frac{7,19 \pm 4,87}{4,52 \pm 1,21}$ | $\frac{(0,1-36)}{0,74-13,1}$ | $\frac{5}{17}$ | $\frac{62,5^{**}}{68,0^{***}}$ | $\frac{3}{8}$ | $\frac{37,5}{32,0}$ |

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 $p = 0,000$.

У здоровых детей ИСА, повысившись через 3–4 месяца, оставался стабильно на высоких цифрах на протяжении всего исследуемого периода, достоверно не отличаясь от средних значений ИСА детей с АтД. В обеих группах отмечался широкий диапазон колебаний значений ИСА – коэффициент вариации был более 33 %. При индивидуальной оценке ИСА у детей с АтД наиболее часто специфическая реакция лимфоцитов крови отмечалась через 3–4 месяца (у 3/4 детей). Через 5–9 месяцев и 1 год процент детей с повышенным ИСА снизился в 1,4 и в 1,7 раза соответственно. У здоровых детей, наоборот, в эти сроки наблюдалось увеличение детей с диагностическим уровнем ИСА до 90–100 %. У детей с АтД через 2 года вновь отмечалось небольшое увеличение (в 1,4 раза) доли детей с повышенной адгезивной способностью РОЛ в отношении Эаг/туб, но оно не достигло уровня здоровых детей. Через 3 года сохранение частоты реакции на том же уровне у детей с АтД и снижение в 1,4 раза доли здоровых детей, имеющих специфическую реакцию лимфоцитов ($p = 0,000$), привело к нивелированию различий по частоте специфической реакции РОЛ между двумя группами детей. Во все сроки наблюдения, начиная с 5–9 месяцев, процент детей с АтД, имеющих диагностическое значение ИСА, был ниже, чем у здоровых детей, и в динамике имел монотонный характер.

Особенностью иммунного статуса вакцинированных, как нами ранее установлено [6, 7, 9], было появление у них высокоактивных иммунных РОЛ с повышенной адгезивной способностью в отношении Эаг/туб, о чем свидетельствовало повышение ИСПРО до диагностического уровня. У детей с АтД повышение средней величины ИСПРО наступало позднее повышения ИСА, только через 5–9 месяцев (табл. 2).

Таблица 2

Динамика индекса специфического расположения объектов (ИСРО) и частоты разных вариантов реакции лимфоцитов у детей с АтД в поствакцинальный период

| Срок после вакцинации | Количество детей | ИСРО M±m | Диапазон значений ИСРО | ИСРО | | | |
|-----------------------|------------------|------------------------------------|------------------------|-------------|---------|-----------|----------|
| | | | | 2,0 и более | | менее 2,0 | |
| | | | | Абс. | % | Абс. | % |
| 3-4 мес. | 8/15 | $0,63 \pm 0,25$ $1,56 \pm 0,87$ | (0-1,5) 0-2,9 | 0 | 0 | 8 | 100** |
| | | | | 2 | 13,3 | 13 | 86,7 |
| 5-9 мес | 21/20 | $5,32 \pm 2,02$ $2,7 \pm 0,95$ | (0-30,3) 0-8,5 | 12 | 57,1* | 9 | 42,9* |
| | | | | 11 | 55,0*** | 9 | 45*** |
| 1 год | 16/15 | $4,86 \pm 1,37$ $9,67 \pm 4,14$ | (0-18,7) 0,7-57,8 | 12 | 75*/** | 4 | 25* |
| | | | | 14 | 93,3*** | 1 | 6,7*** |
| 2 года | 10/25 | $6,6 \pm 2,8$ $7,93 \pm 1,83$ | (0,1-27) 0,7-48,3 | 6 | 60*/** | 4 | 40* |
| | | | | 25 | 100 | 0 | 0 |
| 3 года | 8/25 | $2,77 \pm 0,86$ $5,12 \pm 1,9$ | (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 $p < 0,05$.

Далее средняя 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 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 13,3 % детей. 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, увеличился и достиг наибольшей величины за весь период наблюдения. Однако 25 % детей с АтД его не имели, в отличие от 6,7 % здоровых детей. Через 2 года в основной группе отмечалось снижение в 1,4 раза удельного веса детей с диагностическим уровнем ИСРО, тогда как в группе сравнения все детей имели напряженный ПТИ, и снижение их числа произошло позднее – через 3 года. В итоге через 3 года доля детей, имеющих

напряженный ПТИ, в обеих группах существенно друг от друга не отличалась.

Таким образом, согласно результатам, полученным при исследовании специфической адгезивной способности лимфоцитов крови, у детей с АтД увеличение функционально активных специфически реагирующих лимфоцитов с возрастанием их адгезивного потенциала через 3–4 месяца после вакцинации БЦЖ свидетельствует об усиленном развитии адаптивных реакций, индуцированных введением вакцинного штамма. Изменение «профиля» эффекторных лимфоцитов в процессе их сенсибилизации антигенами БЦЖ с появлением через 5–9 месяцев среди них высокоактивных клеток с перестройкой рецепторного аппарата (иммунных РОЛ), свидетельствует о развитии напряженного ПТИ. Полученные результаты позволяют говорить о том, что 75 % детей с АтД через 3–4 месяца с момента вакцинации БЦЖ формируют адаптивный противотуберкулезный иммунитет, который достигает своей напряженности позднее – через 5–9 месяцев у 57 % детей, а через 1 год – у 75 % детей. С 5–9 месяцев и до 2 лет у детей с АтД установлена более низкая адгезивная способность общего пула специфически реагирующих эффекторных лимфоцитов, по сравнению со здоровыми детьми. Такая же закономерность функциональной активности клеток наблюдалась и у специфических высокоактивных иммунных РОЛ, которые являлись индикаторами напряженного адаптивного иммунитета. Напряженный ПТИ у детей с АтД начал формироваться позднее, выявлялся через 1–2 года реже, чем у здоровых.

Существенное снижение доли детей с АтД, имеющих напряженный ПТИ, произошло на 1 год раньше (через 2 года), чем у здоровых (через 3 года). В период от 5 месяцев до 3 лет у 47 % детей с АтД по примененным методам не выявлен специфический ПТИ, среди здоровых детей таких было в 3,3 раза меньше (14,1 %, $p = 0,001$). Особенно эта разница была выражена через 1 и 2 года. Полученные результаты свидетельствует о низком

функциональном резерве эффекторных лимфоцитов у детей с АтД, участвующих в становлении противотуберкулезного клеточно-опосредованного иммунитета. Очевидно, это связано со значительным угнетением рецепторного аппарата клеток в условиях метаболической, неспецифической и специфической антигенной нагрузки, которую имели дети в первые месяцы жизни (манифестация АтД и экссудативно-инфильтративная фаза вакцинального процесса).

При исследовании специфического антителообразования после вакцинации БЦЖ у детей с АтД наибольшая средняя величина ИСТ и частота диагностического уровня ИСТ регистрировалась через 3–4 месяца (табл. 3). Через 5–9 месяцев в группе детей с АтД частота специфического сдвига титров АТ, отражающего специфический гуморальный ответ, снизилась в 1,7 раза, а средние значения ИСТ снизились в 4,3 раза. Через 1 год доля детей с повышенным синтезом ПТАТ снизилась в 1,8 раза и достоверно не отличалась от здоровых детей. Через 2 года вновь возросла доля детей с повышенной продукцией ПТАТ в 1,8 раза ($p = 0,000$), так же как и возросла средняя величина ИСТ, что указывает на волнообразное течение иммунного процесса у детей с АтД, инициируемого вакциной БЦЖ. Такую же закономерность имела вышеописанная динамика ИСА. Если стимуляция синтеза ПТАТ, выявленная через 3–4 месяца, соответствовала по времени активной фазе кожной прививочной реакции, то через 5–9 месяцев и 1–2 года возможно была обусловлена активацией иммунного процесса, вызванного персистенцией БЦЖ в лимфоидной ткани. Этому мог способствовать сниженный адаптивный ПТИ, выявленный нами по реакциям иммунной адгезии. В обеих группах через 3 года не выявлено детей с повышенным синтезом ПТАТ. По сравнению со здоровыми детьми у детей с АтД специфический гуморальный ответ в указанные выше сроки был более выраженным и выявлялся чаще.

Таблица 3

**Характеристика специфического антителообразования у детей с АтД
после вакцинации БЦЖ**

| Срок после вакцинации | ИСТ M±m | Диапазон значений ИСТ | ИСТ повышен, % |
|-----------------------|--------------------|--------------------------|-----------------|
| 3–4 месяцев | <u>9,22±3,49**</u> | <u>0,3 – 32</u> | <u>55,6**</u> |
| | 1,21±0,14 | 0,5-2 | 0 |
| 5–9 месяцев | <u>2,12±0,82*</u> | <u>0,5-16</u> | <u>33,3*/**</u> |
| | 1,71±0,46 | 0,5-4 | 14,3 |
| 1 год | <u>1,79±0,43</u> | <u>0,25 – 6</u> | <u>18,8*</u> |
| | 2,9±0,9 | 0,5-16 | 25,0 |
| 2 года | <u>6,58±3,95**</u> | <u>0,25 – 32</u> | <u>33,3*/**</u> |
| | 1,46±0,3 | 0,5-8 | 4,0* |
| 3 года | <u>0,98±0,27</u> | <u>0,63 – 2,5</u> | <u>0</u> |
| | 1,0±0,16 | 0,25-2 | 0 |

Примечание: в числителе – дети с АД, в знаменателе – здоровые дети; * по отношению к предыдущему сроку $p = 0,000$; по отношению к здоровым детям ** $p < 0,05$.

В поствакцинальном периоде установлена высокая обратная корреляционная связь между динамикой процента детей с диагностическим уровнем ИСТ и с диагностическим уровнем ИСРО ($r = - 0,8 \pm 0,2$, $p = 0,03$).

Таким образом, у детей с АтД после вакцинации БЦЖ выявлен более короткий период стимуляции синтеза ПТАТ и более редкая частота специфического гуморального ответа, чем реакций специфической иммунной адгезии лимфоцитов, что свидетельствует о низкой чувствительности данного метода в выявлении иммунного ответа на вакцину БЦЖ и второстепенной роли гуморального звена иммунитета в механизмах защиты от туберкулеза. Однако в сравнении с реакцией здоровых детей на вакцину БЦЖ, у детей с АтД в механизме ПТИ роль гуморального звена иммунитета повышена.

Выводы

Противотуберкулезный адаптивный иммунитет у детей с АтД характеризуется недостаточностью клеточно-опосредованного специфического иммунного ответа и более выраженным, чем у здоровых детей, специфическим гуморальным иммунным ответом, что свидетельствует

об их более слабой иммунной защищенности от туберкулеза в первые 2 года после вакцинации БЦЖ. Через 3 года 37,5 % детей с АтД не имеют защитного эффекта вакцинации, задолго до их календарной ревакцинации, что является одним из факторов риска тубинфицирования детей в последующие годы.

Для оценки индивидуального вакцинального статуса детей в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу с целью оптимизации специфической иммунопрофилактики туберкулеза перспективно использование метода исследования специфической адгезивной способности лимфоцитов крови с определением индекса специфического расположения объектов на мембране лимфоцитов (ИСПО), как интегрального показателя напряженности и длительности сохранения поствакцинального иммунитета.

Список литературы

1. *Аксенова В.А.* Туберкулез у детей в России // Практика педиатра. – 2005. – № 1. – С. 6–9.
2. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Под ред. *А.А. Баранова.* – М., 2002. – 76 с.
3. *Каплин В.Н.* Нетрадиционная иммунология инфекций. – Пермь: ПГМА, 1996. – 163 с.
4. *Касимова Т.В.* Усовершенствованная методика оценки реакции пассивной гемагглютинации для выявления антител к туберкулезным микобактериям и ее применение в иммунодиагностике туберкулеза / *Т.В. Касимова:* автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1998. – 18 с.
5. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, 2003. – 443 с.
6. *Новиков Д.К., Новиков В.И., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д.* Вторичные иммунодефицитные болезни // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8–27.
7. *Санакоева Л.П., Черешнев В.А., Фокина Л.А., Сафронова Г.М.* Интегральная оценка напряженности противотуберкулезного иммунитета в экспериментальной модели БЦЖ-вакцинного процесса // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 84–88.

8. Санакоева Л.П., Четвертных В.А., Фокина Л.А. Способ иммунодиагностики инфекции, вызванной микобактериями // Патент № 2302634 РФ. – Изобретения. Полезные модели: бюл. – 2007. – № 19.
9. Санакоева Л.П., Четвертных Л.А., Чекмарева Н.Н. Критерии оценки противотуберкулезного иммунитета у детей после вакцинации БЦЖ // Перм.мед.журн. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
10. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2006. – 132 с.
11. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001. – Т. 3. – 390 с.
12. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venerol. (Stockh.). – 1980. – suppl. 92. – p. 44–47.

References

1. Aksenova V.A. Tuberkulez u detey v Rossii [Tuberculosis in Russian children]. *Praktika pediatria*, 2005, no. 1, pp. 6–9 (in Russian).
2. Atopicheskiy dermatit u detey: diagnostika, lechenie i profilaktika. [Atopic dermatitis in children: diagnostics, treatment and prevention]. Ed. by A.A. Baranova Moscow, 2002. 76 p. (in Russian).
3. Kaplin V.N. Netraditsionnaya immunologiya infektsiy [Alternative immunology of infections]. Perm: PGMA, 1996. 163 p. (in Russian).
4. Kasimova T.V. Uovershenstvovannaya metodika otsenki reaktsii passivnoy gemagglutinatsii dlya vyyavleniya antitel k tuberkulezным mikobakteriyam i ee primeneniye v immunodiagnostike tuberkuleza: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Improved methodology of the assessment of the reaction of passive hemagglutination to reveal the antibodies of tuberculosis mycobacteria and its use in the immune diagnostics of tuberculosis: summary of the thesis ... of Cand. of med. Sciences]. Perm, 1998. 18 p. (in Russian).
5. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunnaya nedostatochnost' (vyyavlenie i lechenie) [Immune insufficiency (detection and treatment)]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2003. 443 p. (in Russian).
6. Novikov D.K., Novikov V.I., Sergeev Yu.V., Novikov P.D. Vtorichnye immunodefitsitnye bolezni [Secondary immune-deficient diseases]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*, 2003, no. 2, pp. 8–27 (in Russian).
7. Sanakoeva L.P., Chereshev V.A., Fokina L.A., Safronova G.M. Integral'naya otsenka napryazhennosti protivotuberkuleznogo immuniteta v eksperimental'noy modeli BTsZh-vaktsinnogo protsessa [Integral assessment of antituberculosis immunity stress in the experimental model of BCG-vaccine process]. *Immunologiya*, 2006, 2, pp. 84–88 (in Russian).
8. Sanakoeva L.P., Chetvertnykh V.A., Fokina L.A. Sposob immunodiagnostiki infektsii, vyzvannoy mikobakteriyami [Method of immune

diagnostic of an infection caused by mycobacteria]. *Patent № 2302634 RF. Izobreteniya. Poleznye modeli: byulletin*, 2007, no. 19 (in Russian).

9. Sanakoeva L.P., Chetvernykh L.A., Chekmareva N.N. Kriterii otsenki protivotuberkuleznogo immuniteta u detey posle vaktsinatsii BTsZh [Assessment criteria of antituberculosis immunity in children after BCG vaccination]. *Perm.med.zhurn.*, 2011, no. 1, pp. 35–43 (in Russian).

10. Smirnova G.I. Sovremennaya kontseptsiya lecheniya atopicheskogo dermatita u detey [Contemporary conception of the treatment of atopic dermatitis in children]. Moscow: MMA im. I.M. Sechenova, 2006. 132 p. (in Russian).

11. Freydlin I.S., Totolyan A.A. Kletki immunnoy sistemy [Immune system cells]. St. Petersburg: Nauka, 2001, vol. 33. 90 p. (in Russian).

12. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)*, 1980, 92 (Suppl.), pp. 44–47.

Грымова Наталья Николаевна – очный аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (тел.: 8-912-88-78-910, e-mail: tashagryмова@gmail.com).

Санакоева Людмила Павловна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (тел.: 8 (342) 212-79-16, e-mail: doc.sanakoeва@mail.ru).

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Россия, Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26.

Grymova Natalya Nikolaevna – post-graduate of the department of pediatrics of the faculty of advanced doctors studies, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (tel: 8-912-88-78-910, e-mail: tashagryмова@gmail.com).

Sanakoeva Lyudmila Pavlovna – Doctor of Medical Science, associate professor of the department of pediatrics of the faculty of advanced doctors studies, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (tel: 8 (342) 212-79-16, e-mail: doc.sanakoeва@mail.ru).

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia.