

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.371:579.873.21].03:616.5-002-056.3-053.2].06

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

*Н. Н. Грымова, Л. П. Санакоева**

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

EFFICIENCY ASSESSMENT OF ANTITUBERCULOUS VACCINE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

*N. N. Grymova, L. P. Sanakoeva**

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Определить особенности течения кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ и закономерности развития поствакцинальной туберкулиновой аллергии у детей с atopическим дерматитом средней степени тяжести.

Материалы и методы. У 92 детей с atopическим дерматитом (АтД) средней степени тяжести и 166 здоровых детей, привитых вакциной БЦЖ на 3–5-е сутки жизни, проведена оценка эффективности вакцинации по кожной реакции на месте введения вакцины (характер, диаметр кожных знаков) через 1,5–2, 3–4, 5–9 месяцев, 1, 2, 3 года после иммунизации и чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1, 2, 3 года после вакцинации.

Результаты. Установлено, что манифестация заболевания у 95,7 % детей с АтД совпадает с развитием на месте введения БЦЖ кожной реакции, особенностями которой являются: отсроченное начало, более частое образование пустулы в период инфильтрации, более медленное заживление аффекта и формирование через 1 год рубчика меньшего диаметра, чем у здоровых детей. У детей с АтД поствакцинальная аллергия продолжала выявляться с одинаковой частотой через 1 (78 %), 2 (77,3 %) и 3 (72,8 %) года; через 1 и 2 года после вакцинации она была менее выраженной, чем у здоровых детей. У здоровых детей через 3 года после вакцинации в 2 раза возросло число отрицательных реакций пробы Манту.

Выводы. Эффективность вакцинации БЦЖ у детей с АтД, определяемая по размеру рубчика через 1 год после иммунизации и туберкулиновой чувствительности с 2 ТЕ ППД-Л, оказалась ниже, чем у здоровых детей.

Ключевые слова. Atopический дерматит, вакцинация БЦЖ, местная кожная реакция, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Aim. To determine the peculiarities of skin reaction course at the site of BCG vaccine administration and mechanisms of development of postvaccinal tuberculin allergy in children with moderate atopic dermatitis (AtD).

© Грымова Н. Н., Санакоева Л. П., 2014

e-mail: doc.sanakoeva@mail.ru

тел.: 8 (342) -217-09-12,

[Грымова Н. Н. – аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС; Санакоева Л. П. (* контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС].

Materials and methods. In 92 children with atopic dermatitis of medium degree of severity and 166 healthy children vaccinated BCG on the 3-5 days of life, efficiency of vaccination at the site of vaccine administration (character, diameter of skin signs) by skin reaction in 1,5-2, 3-4, 5-9 months, 1, 2, 3 years after immunization as well as tuberculin sensitivity by Mantoux test with 2 TE PPD-L in 1, 2, 3 years after vaccination were assessed.

Results. It was established that manifestation of disease in 95,7 % of children with AtD coincides with development of skin reaction at the site of BCG administration with the following peculiar features: delayed start, more frequent formation of pustule in the period of infiltration, slower healing of affect and formation of a scar of lesser diameter than in healthy children. Among AtD children, the postvaccinal allergy was revealed with equal frequency in 1 (78 %), 2 (77,3 %) and 3 (72,8 %) years; in 1 and 2 years after vaccination it was less marked than in healthy children. In 3 years after vaccination, there was a twofold growth in the number of negative reactions by Mantoux test among healthy children.

Conclusions. Efficiency of BCG vaccination in children with AtD determined by the size of scar in 1 year after immunization and tuberculin sensitivity with 2TE PPD-L occurred to be lower than in healthy children.

Key words. Atopic dermatitis, BCG vaccination, local skin reaction, Mantoux test with 2 TE PPD-L.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу, сочетающейся с негативными тенденциями в состоянии здоровья детей, требуется серьезная коррекция системы противотуберкулезных мероприятий, одним из важных направлений которой является специфическая иммунопрофилактика туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста путем вакцинации в первые дни жизни вакцинами БЦЖ или БЦЖ-М. До настоящего времени усиление мероприятий в этом направлении шло по пути увеличения охвата детей профилактическими прививками, который достиг оптимальных цифр 95,9–98,0 %. Но, несмотря на это, снижения инфицированности и заболеваемости туберкулезом детей дошкольного возраста не достигнуто [11]. Одной из причин сложившейся ситуации может быть ухудшение состояния здоровья прививаемых с увеличением среди них детей со сниженной противoinфекционной защитой [8]. Известно, что БЦЖ-вакцинный процесс имеет продолжительный период активности, и заболевания, возникшие на этом фоне, могут повлиять на становление противотуберкулезного иммунитета, и в силу многих моментов уровень адаптивного специфическо-

го иммунитета у таких детей может не обеспечить им надежную защиту [12]. Это касается прежде всего заболеваний, при которых отмечается снижение фагоцитоза и клеточно-опосредованного звена иммунитета, имеющих ведущее значение в защитных реакциях против микобактерий туберкулеза (МБТ) [1, 5, 12]. К таким заболеваниям относится атопический дерматит (АтД), рост распространенности которого среди детей, согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в России и за рубежом, наблюдается ежегодно, и на долю которого в структуре аллергических заболеваний у детей приходится 50–75 % [1, 3]. До настоящего времени единственными критериями, которыми пользуются педиатры для индивидуальной оценки иммунизирующего эффекта вакцины БЦЖ, являются местная кожная прививочная реакция и поствакцинальная аллергия (ПВА) к туберкулину [2, 6, 7]. В отечественной литературе отсутствуют работы по исследованию эффективности противотуберкулезной иммунизации у детей с АтД в динамике после вакцинации БЦЖ с использованием вышеуказанных критериев. Немногочисленные исследования туберкулиновой чувствительности у детей с АтД, привитых вакциной БЦЖ, проводились с позиций раннего выявления туберкулезной инфекции, и результаты их противоречивы

[4, 13]. Педиатрам знания об особенностях течения кожной прививочной реакции и ПВА у детей с АтД нужны прежде всего для качественного наблюдения за БЦЖ-вакцинальным процессом, своевременного выявления осложнений вакцинации и определения среди них лиц с риском по туберкулезу. Результаты проведенных исследований необходимы также для дальнейшего изучения становления адаптивного противотуберкулезного иммунитета у детей с АтД с применением новых иммунологических тестов [9].

Цель исследования – определить особенности течения кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ и закономерности развития поствакцинальной туберкулиновой аллергии у детей с АтД средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 92 ребенка с АтД средней степени тяжести через 1,5 месяца – 3 года после вакцинации БЦЖ, отобранные рандомизированным методом. Диагноз АтД установлен на основании критериев Hanifin and Rajka (1980) с учетом российского национального согласительного документа [1]. В период обострения все дети получали базисную терапию (элиминационную гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты, энтеросорбенты). Наружная терапия зависела от фазы кожного процесса. Никто из детей не получал системную глюкокортикоидную и иммунозаместительную терапию. Контрольную группу составили 166 здоровых детей, в том числе 86,1 % относились ко 2-й группе здоровья и 13,9 % – к 1-й. Из группы сравнения были исключены дети с отягощенной наследственностью по аллергии. Дети обеих групп были иммунизированы на 3–5-е сутки жизни вакциной БЦЖ. В обследование были включены дети, не имевшие указаний на контакт с больным

туберкулезом и не инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ). Следует отметить, что инфицирование МБТ у детей было исключено после полного обследования у фтизиатра и получения его заключения о ПВА. У детей с АтД проанализирован анамнез жизни и заболевания на основании анкетирования родителей и данных первичных медицинских документов (истории развития ребенка ф.112/у, карты наблюдения в ДДУ ф.026/у). Кожную реакцию на месте введения вакцины БЦЖ у детей обеих групп определяли визуально по характеру (пятно, папула-инфильтрат, инфильтрат-пустула, рубчик) и величине кожного знака (диаметр, мм) в одни и те же сроки после вакцинации БЦЖ: через 1,5–2,0 месяца, 3–4 месяца, 5–9 месяцев; спустя 1, 2, 3 года. Туберкулиновую чувствительность оценивали по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проводимой всем детям с периодичностью в 1 год (через 1, 2, 3 года после иммунизации БЦЖ) [7]. Туберкулинодиагностику детям с АтД осуществляли в период ремиссии заболевания, вне приема антигистаминных препаратов.

Статистическая обработка данных велась с помощью программы Statistica 7, критерий статистической значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза детей с АтД показал, что у каждой второй матери беременность протекала на фоне патологии: раннего и позднего токсикоза (86,9 %, в группе сравнения – 73,5 %, $p=0,738$), железодефицитной анемии I–II степени (46,1 %, в группе сравнения – 39,3 %, $p=0,648$), угрозы прерывания беременности (26,1 %, в группе сравнения – 12,1 %, $p=0,235$). Наследственность по аллергии была отягощена у 84,1 % детей (в группе сравнения таковых не было, $p=0,0$), в том числе со стороны матери – у 36,4 %, отца – у 11,9 %, со стороны обоих родителей – у 6,5 %, со стороны других близких родст-

венников – у 29,3 %. Полученные данные подтверждают результаты исследований других авторов, отмечающих отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям у подавляющего числа детей с АтД [1, 12]. Начальные симптомы АтД появились у 68,5 % детей в возрасте 1–3 месяцев жизни, у 27,2 % – 3–6 месяцев, у 4,3 % – во втором полугодии жизни; средний возраст манифестации АтД – $2,7 \pm 0,5$ мес. Установлено, что у 82,6 % детей начало клинических симптомов заболевания было обусловлено аллергией к белкам коровьего молока ($p=0,02$), в том числе у 54,3 % при переводе на смешанное или искусственное вскармливание коровьим молоком, адаптированными смесями на основе белков коровьего молока в возрасте 1–4 месяцев и в 28,3 % случаев – при употреблении матерью во время грудного вскармливания избыточного количества цельного коровьего молока (чай с молоком, сгущенное молоко). У 9 детей связь с алиментарным фактором

не установлена. У всех обследованных отмечались типичные клинические симптомы начальных проявлений АтД младенческой формы: эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на коже лица и разгибательных поверхностях конечностей, ягодичной области, сопровождающиеся кожным зудом. При анализе инфекционной заболеваемости на первом году жизни установлено, что 60,9 % детей с АтД болели острыми респираторными инфекциями легкой степени тяжести (ринофарингит), в том числе 10,9 % – 4 раза и более. Полученные результаты о сроках манифестации, клинических симптомах и преимущественной роли белков коровьего молока в развитии АтД у детей раннего возраста не расходятся с данными литературы [1].

Результаты исследования кожной реакции на месте введения вакцины БЦЖ у детей в поствакцинальном периоде приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распространенность кожных знаков на месте введения вакцины БЦЖ у детей с atopическим дерматитом в различные сроки после вакцинации¹

Срок после вакцинации, мес.	Кожный знак							
	папула-инфильтрат		инфильтрат-пустула		рубчик		отсутствие знака	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1,5–2,0 (n=31/13)	4 7	12,9* 53,8	17 2	54,8** 15,4	0 4	0*** 30,8	2 0	6,5 0
3–4 (n=33/28)	8 2	24,2 7,1	12 3	36,4*** 10,7	12 22	36,4*** 78,6	1 1	3,0 3,6
5–9 (n=41/26)	1 0	2,4 0	0 0	0 0	39 25	95,2 96,2	1 1	2,4 3,8

Примечание: ¹ в числителе – дети с АтД, в знаменателе – контрольная группа. При сравнении с контрольной группой: * $p=0,013$; ** $p=0,035$; *** $p=0,005$; **** $p=0,009$.

Выявлена тенденция к более позднему формированию реакции у детей с АтД: через 1,5–2,0 месяца у 8 (25,8 %) из 31 ребенка на месте введения БЦЖ наблюдалось только пятно, в то время как все здоровые дети имели папулу ($p=0,000$). В этот срок у 67,7 % обследованных с АтД, как и у здоровых детей (69,2 %), определялся инфильтрат от 3 до 8 мм,

средний диаметр которого достоверно не отличался от такового в контроле: $6,2 \pm 0,9$ и $3,8 \pm 0,5$ мм соответственно, $p=0,102$. Через 3 месяца с момента вакцинации у детей с АтД средние значения диаметра инфильтрата достоверно не изменились в сравнении с предыдущим сроком, в то время как у здоровых отмечалось увеличение диаметра ин-

фильтрата до $6,6 \pm 1,3$ мм, $p = 0,033$. Через 3–4 месяца инфильтрат определялся у большинства детей с АтД (60,6 %); в группе здоровых – только у 17,8 %, $p = 0,002$. На стадии инфильтрата (через 2–4 месяца после вакцинации) образование пустулы отмечалось у 70,7 % детей с АтД (в контроле – у 35,7 %, $p = 0,000$), с наибольшей частотой через 1,5–2,0 месяца. Только 36,4 % обследованных с АтД имели через 3–4 месяца рубчик диаметром от 2 до 7 мм (в контроле – 78,6 %, $p = 0,002$). По среднему диаметру рубчика различий в обеих группах не выявлено. Такое течение кожной реакции можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями кожи и характерной реактивностью детей-атопиков [10]. Через 5–9 месяцев у детей с АтД на месте введения вакцины БЦЖ определялся рубчик диаметром от 2 до 9 мм, среднее значение которого не отличалось от такового в контроле. У пациентов с АтД крайний срок формирования рубчика на месте введения вакцины БЦЖ наблюдался через 6 месяцев, в то время как в контрольной группе – на 1 месяц раньше. Через 1 год рубчик имели 94,7 % детей с АтД и 94,3 % здоровых ($p = 1,0$). Однако при АтД средний диаметр рубчика был меньше, чем

в контроле: $3,95 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,3$ мм соответственно, $p = 0,009$. С учетом этих данных можно предположить, что у детей с АтД эффективность БЦЖ-вакцинации ниже, чем у здоровых [6].

Снижение доли детей с АтД, имеющих послевакцинный рубчик, наблюдалось через 2 года (84,6 %, $p = 0,034$). Через 3 года процент таких детей достоверно не изменился (77,8 %). Однако по сравнению со здоровыми, процент детей с АтД, имеющих рубчик, в отдаленный период был меньше (через 2 года в контроле – 100 %, $p = 0,000$; через 3 года – 91,7 %, $p = 0,010$). Таким образом, в более поздние сроки после вакцинации (через 2–3 года) у детей с АтД проблема оценки эффективности вакцинации становится еще острее, так как у 15–22 % рубчик отсутствует. Средний диаметр рубчика с увеличением поствакцинального срока достоверно не изменялся. В целом через 1–3 года после вакцинации у детей с АтД, как и у здоровых, преобладал рубчик оптимальной величины (не менее 4 мм).

Результаты исследования туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1–3 года после вакцинации БЦЖ представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2

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

Срок после вакцинации, лет	Всего детей	Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л					
		положительная		сомнительная		отрицательная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	41	24	58,5	8	19,5*	9	22,0
	35	24	68,6	3	8,5	8	22,9
2	22	11	50*	6	27,3**	5	22,7
	29	19	65,5	3	10,3	7	24,1
3	11	6	54,6**	2	18,2	3	27,3**
	48	17	35,4	6	12,5	25	52,1
Всего	74	41	55,4	16	21,6***	17	23,0
	112	60	53,6	12	10,7	40	35,7

Примечание: ¹ – в числителе значения детей с АтД, в знаменателе – контрольной группы; по сравнению с здоровыми детьми: * $p < 0,05$; ** $p < 0,010$; *** $p = 0,057$.

Таблица 3

**Характер чувствительности к туберкулину с 2 ТЕ ППД-Л у детей
с атопическим дерматитом через 1–3 года после вакцинации БЦЖ¹**

Срок после вакцинации, лет	Всего детей	Диаметр инфильтрата, мм ($M \pm m$)	Чувствительность к туберкулину					
			слабая		средней интенсивности		выраженная	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	<u>24</u> 24	<u>6,2±1,1*</u> 9,0±0,7	<u>18</u> 13	<u>75*</u> 54,2	<u>5</u> 3	<u>20,8*</u> 37,5	<u>1</u> 2	<u>4,2</u> 8,3
2	<u>11</u> 19	<u>4,9±1,2*</u> 9,3±0,6	<u>8</u> 12	<u>72,7</u> 63,2	<u>2</u> 3	<u>18,2*</u> 31,5	<u>1</u> 1	<u>9,1</u> 5,3
3	<u>6</u> 17	<u>5,6±1,5</u> 9,2±1,6	<u>4</u> 10	<u>66,7</u> 58,8	<u>2</u> 6	<u>33,3</u> 35,3	<u>=</u> 1	<u>=*</u> 5,9
Всего	<u>41</u> 60	–	<u>30</u> 35	<u>73,2*</u> 58,3	<u>9</u> 12	<u>22,0</u> 35,0	<u>2</u> 4	<u>4,9</u> 6,7

Примечание: ¹ – в числителе значения детей с АтД, в знаменателе – контрольной группы; * $p < 0,04$ по сравнению с здоровыми детьми.

Хотя эта проба не выявляет всего уровня ПВА, ее оценка в первые годы после первичной иммунизации дает важную информацию об иммунизирующем эффекте вакцины БЦЖ [6].

Как видно из приведенных данных, через 1 год после вакцинации у детей обеих групп преобладали положительные реакции на туберкулин, частота которых при АтД достоверно не отличалась от таковой в группе сравнения. В обеих группах доминировали слабоположительные реакции (5–9 мм), но у детей с АтД они регистрировались чаще, чем у здоровых ($p=0,003$). Туберкулиновая чувствительность средней интенсивности у детей с АтД наблюдалась реже, чем у здоровых ($p=0,013$). Через 2 года ПВА выявлена у 77,3 % детей с АтД, в том числе у каждого второго – «положительная». По сравнению со здоровыми детьми, положительно реагирующих на туберкулин среди больных с АтД было меньше ($p=0,032$), а с сомнительной реакцией – больше ($p=0,004$). Через 1–2 года только у 22 % детей с АтД проба Манту не выявила ПВА, в группе контроля также – у 23 %. Через 2 года у детей с АтД туберкулиновая чувствительность средней интенсивности определялась реже, чем в контроле

($p=0,034$). Средний диаметр папулы в первые 2 года у них был меньше, чем у здоровых ($p < 0,04$). Через 3 года у детей с АтД ПВА отмечалась чаще, чем у здоровых – 72,8 и 47,9 % соответственно, $p=0,000$, в том числе «положительная» – более чем у половины вакцинированных (разница с контролем достоверна, $p=0,007$); отрицательная реакция на туберкулин наблюдалась в 1,9 раза реже, чем у здоровых ($p=0,000$). У детей с АтД с увеличением поствакцинального срока частота отрицательной реакции на туберкулин достоверно не менялась, так же, как и сомнительной реакции, в отличие от здоровых детей, у которых отмечалось достоверное повышение частоты отрицательных реакций на туберкулин через 3 года после вакцинации, по сравнению с предыдущим сроком ($p=0,000$). Количество реакций средней интенсивности сохранялось примерно на одном и том же уровне во все сроки после вакцинации БЦЖ. Единичными были выраженные реакции (15–16 мм) и только через 1–2 года, в то время как у здоровых – до 3 лет. В наблюдаемый период в обеих группах гиперергические реакции (17 мм и более) не выявлены ни у одного ребенка. У детей с АтД, как и у здоровых, установлена прямая корре-

ляция между диаметром послевакцинного рубчика и величиной папулы по пробе Манту только через 1 год после вакцинации ($r=0,713$; $p=0,009$).

Таким образом, у детей с АтД по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 1 и 2 года с момента вакцинации БЦЖ выявлен более высокий процент сомнительных реакций, а через 2 года и более низкий процент положительных реакций на туберкулин, по сравнению со здоровыми детьми, что указывает на меньшую эффективность вакцинации и, предположительно, – на более низкую напряженность протективного иммунитета [6]. Через 3 года, наоборот, у детей с АтД положительные реакции наблюдались чаще, а отрицательные – реже, чем у здоровых в те же сроки. Ответить на вопрос, почему в группе детей с АтД через 3 года количество положительно реагирующих по пробе Манту не снижается, как и в группе сравнения, не имея на сегодня объективных иммунологических критериев оценки напряженности противотуберкулезного иммунитета, пока невозможно. Это предмет наших дальнейших исследований. Решение этой проблемы имеет принципиальное значение для отбора детей с АтД для ревакцинации БЦЖ и оценки иммунизирующего эффекта вакцинации БЦЖ.

Выводы

1. У 95,7 % детей с АтД средней степени тяжести, привитых вакциной БЦЖ на 3–5-е сутки жизни, манифестация заболевания возникает на фоне активного прививочного процесса, сопровождающегося развитием на месте введения вакцины кожной реакции, особенностями которой являются: отсроченное начало, более частое образование пустулы в период инфильтрации (у 70,7 %), медленное заживление аффекта и формирование через 1 год рубчика меньшего диаметра, чем у здоровых ($3,95 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,3$ мм соответственно, $p=0,009$).

2. У детей с АтД средней степени тяжести поствакцинальная аллергия по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л выявляется с одинаковой частотой через 1 (78 %), 2 (77,3 %) и 3 (72,8 %) года после вакцинации, в то время как у здоровых через 3 года в 52 % случаев отмечалось снижение чувствительности к туберкулину до отрицательной реакции.

3. Через 1 и 2 года после вакцинации БЦЖ у детей с АтД средней степени тяжести определяется менее выраженная чувствительность к туберкулину, чем у здоровых (папула – $6,2 \pm 1,1$ и $9,0 \pm 0,7$ мм; $4,9 \pm 1,2$ и $9,3 \pm 0,6$ мм соответственно, $p < 0,04$).

Эффективность противотуберкулезной вакцинации у детей с АтД средней степени тяжести, определяемая через 1 год после иммунизации по послепрививочному рубчику и туберкулиновой чувствительности с 2 ТЕ ППД-Л, оказалась ниже, чем у здоровых.

Библиографический список

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика / под ред. А. А. Баранова. М. 2002; 76.
2. Ефимова А. А. Специфическая профилактика туберкулеза. М.: Медицина 1968; 340.
3. Катина М. М. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты. Педиатрия 2012; 2: 107–109.
4. Козлова О. Ф. Атопический дерматит у детей раннего и дошкольного возрастов и его влияние на туберкулиновую чувствительность: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2005; 12.
5. Медуницын Н. В. Вакцинология. М.: Трианда-Х 2004; 448.
6. Митинская Л. А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей. Проблемы туберкулеза 2003; 1: 19–25.
7. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий на территории Российской

- ской Федерации: Приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. М. 2003; 47–63, 113–123.
8. Основные тенденции здоровья детского населения России / под ред. А. А. Баранова, В. Ю. Альбицкого. М.: Союз педиатров России 2011; 116.
9. *Санакоева Л. П.* Клинико-иммунологическая оценка течения БЦЖ-вакцинного процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2007; 46.
10. *Скрипкин Ю. К.* Атопический синдром. Вестник дерматологии и венерологии 1995; 2: 17–19.
11. Туберкулез у детей и подростков / под ред. В. А. Аксеновой. М.: ГОЭТАР-Медиа 2007; 272.
12. *Хаитов Р. М., Ильина Н. И.* Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 656.
13. *Shirakawa H., Enomoto T.* The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science. 1997; 5296: 77–79.

Материал поступил в редакцию 04.06.2014