

© Коллектив авторов, 2006

*В.Ю. Петров, Т.Г. Плахута, Г.И. Сосков*

### ВАКЦИНОИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТРАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ

Измайловская детская городская клиническая больница РГМУ, Москва

Авторы наблюдали 96 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с острой тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), ассоциированной с вакцинацией и совпадающей с периодом возможных осложнений на введение вакцины. Клиническая картина у всех детей с ИТП характеризовалась выраженным кожным геморрагическим синдромом. У 60% больных отмечались различные кровотечения из слизистых оболочек (носовые, из полости рта, почечные, маточные). У 88% детей была выявлена глубокая тромбоцитопения — уровень тромбоцитов менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ . Помимо стандартных лабораторных исследований, проводили определение антитромбоцитарных антител (АТ), исследование миелограммы, показателей иммунитета, специфических АТ к возбудителям инфекций, против которых проводилась вакцинация. Лечение пациентов с вакциноиндуцированной ИТП включало как глюкокортикостероидную (ГКС) терапию (55 детей), так и симптоматическую терапию (35 детей). Часть детей получали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) (6 детей). Среди детей, получавших ГКС-терапию (преднизолон, метипред в дозе 2—3 мг/кг массы тела в сутки, курсом 2—3 недели с постепенной отменой) полное выздоровление с нормализацией числа тромбоцитов наступило у 84% больных. При симптоматической терапии (дигидроэрготамин, этамзилат в возрастной дозе) выздоровление наступило в среднем у 45% детей. Эффективность терапии внутривенным иммуноглобулином (Октагам, Интраглобин в дозе 1—2 г/кг массы тела на курс) составила 66,7%.

Authors examined 96 children aged 6 months — 15 years old with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccination and concurred with period of possible side effects of vaccination. ITP clinical presentations were characterized by significant skin hemorrhagic syndrome in all children. 60% of patients developed different mucous bleeding (nosebleed, oral, renal, uterine bleeding). 88% of children had severe thrombocytopenia — platelet count less than  $10 \cdot 10^9/\text{l}$ . Examination included routine methods, determination of standard anti-thrombocytic antibodies (AB), myelogram study, immunologic examination, determination of specific antibodies to infectious agents against which patient had been vaccinated. Treatment of patients with vaccine — induced ITP included both glucocorticoids (GC) in 55 patients, and symptomatic therapy (35 patients). 6 children received intravenous immunoglobulin (IVIG). Patients treated by GC (prednisolone, methyl prednisolone 2—3 mg/kg daily during 2—3 weeks with gradual drug withdrawal) developed complete recovery with normalization of platelet count in 84% of cases. Patient treated by symptomatic drugs (Dicinon or Etamsylate in age dosage) developed complete recovery in 45% of cases. Efficacy of therapy by IVIG (Octagam, Intraglobin in course dose 1—2 g/kg of body mass) was 66,7%.

В борьбе со многими инфекционными болезнями у детей профилактические прививки являются основной мерой, воздействующей на эпидемический процесс. В настоящее время иммунопрофилактика получила широкое распространение в мировой медицинской практике.

При проведении массовой иммунизации, даже при соблюдении всех предусмотренных для нее правил, иногда могут иметь место отклонения от общих закономерных вакцинальных реакций, что зависит

от различных обстоятельств, таких как, например, конституциональные особенности ребенка, генетически обусловленные способности его иммунокомпетентных клеток к синтезу соответствующих иммуноглобулинов и др. [1].

Как известно, с необычными реакциями на прививки и поствакцинальными осложнениями в первую очередь встречаются педиатры. В решении этой проблемы, помимо совершенствования вакцинных препаратов, огромное значение имеет внимательный

и индивидуальный подход к детям при подготовке к вакцинации и ее проведению.

В последнее время нами отмечено увеличение частоты случаев возникновения тромбоцитопенической пурпуры у детей, как осложнения профилактических прививок.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением уровня тромбоцитов менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  вследствие образования антител к собственным тромбоцитам больного и преждевременным их разрушением макрофагально-моноцитарной системой и проявляющееся кожным геморрагическим синдромом (петехии, пурпура, экхимозы) и различными кровотечениями из слизистых оболочек.

В последнее десятилетие отмечается отчетливая тенденция к росту хронически текущего заболевания, тогда как ранее острая форма ИТП считалась прогностически наиболее благоприятной и зачастую требовала только симптоматической терапии (А.В. Мазурин, 1971; Н.П. Шабалов, 1977). Среди провоцирующих факторов, в основном, рассматриваются различные вирусные инфекции, в том числе и детские. Ряд зарубежных авторов указывают на влияние вакцинных препаратов в развитии тромбоцитопенической пурпуры у детей [2—4].

Встречаемость вакциноиндуцированной ИТП у детей, по нашим данным, составляет в среднем за год 20,9% от всех первичных больных острой ИТП, проходивших лечение в гематологическом отделении Измайловской ДГКБ, что значительно чаще, чем было отмечено в работе Н.П. Шабалова (1982). Учитывая, что достоверной статистики по развитию вакциноиндуцированной ИТП в нашей стране не ведется, говорить о частоте этого заболевания, как осложнения вакцинации, не представляется возможным.

#### Материалы и методы исследования

За период с 1989 по 2003 гг. мы наблюдали 96 детей с острой формой ИТП, ассоциированной во временном интервале с вакцинацией и совпадающей с периодом возможных поствакцинальных осложнений в возрасте от 6 мес до 15 лет. Так, при вакциноиндуцированной ИТП заболевание начиналось в среднем на  $13 \pm 3,8$  день, что укладывалось в значимые по развитию поствакцинальных осложнений сроки. Другие возможные причины развития ИТП у детей, вошедших в исследование, нами были исключены в ходе сбора данных анамнеза.

Среди этих пациентов ИТП развилась у 26% (25 детей) после противокраснушной (Рудивакс, Франция) и MMR-2 (против кори, краснухи и эпидемического паротита) вакцин, у 18% (17 детей) — после АКДС (АДС) в сочетании с живой противополиомиелитной вакциной, у 17% (16 детей) — после вакцинации против гриппа (Ваксигрипп, Франция), у 13% (12 детей) — на фоне противокоревой вакцины (ЖВК, Россия), у 3 детей — после введения Рувакс (против кори) (Франция), у 10% (10 детей) — после

вакцинации против вирусного гепатита В (Эндже-рикс, Бельгия), у 9% (9 детей) — на фоне туровых вакцинаций против полиомиелита, у 5% (5 детей) — после вакцинации против эпидемического паротита (ЖПВ, Россия) и у 2% (2 детей) — после ревакцинации БЦЖ-вакциной. Все случаи ИТП, связанные с введением вакцин против кори, краснухи и паротита, развились после соответствующих вакцинаций. Случаев ИТП, связанных с ревакцинацией против этих инфекций, не было.

Нами было отмечено, что большинство детей — 64 из 96 (66,7%) с вакциноиндуцированной ИТП — были из групп риска по развитию поствакцинальных реакций и осложнений.  $\frac{1}{4}$  из них были привиты несколькими вакцинами одновременно.

В последние годы в календарь профилактических прививок был включен ряд комбинированных вакцин, а также рекомендовано было проводить одномоментные вакцинации 2—3 вакцинными препаратами в разные части тела. Безусловно, в этом есть экономическая выгода, о чем в последнее время сообщалось в литературе рядом авторов [5, 6]. Кроме того, эти авторы указывают, что при введении комбинированных вакцин иммунная нагрузка на организм ребенка безопасна и число побочных реакций по сравнению с моновакцинами не выше. Также, по их мнению, подобная тактика вакцинации наносит ребенку меньший эмоциональный стресс, так как сокращается частота инъекций, на которые ребенок может бурно реагировать, и что может способствовать в свою очередь снижению побочных реакций на введение вакцин.

Однако мы не можем полностью согласиться с подобным подходом. Данная тактика вакцинации, по нашему мнению, возможна только у идеально здоровых детей. Кроме того, такая «усиленная» иммунная нагрузка приходится на «критические периоды» развития иммунной системы ребенка, когда на антигенные воздействия она может давать неадекватный или даже парадоксальный ответ. Он может оказаться как недостаточным для защиты, так и гиперергическим, что имеет место при ИТП.

Мы проанализировали частоту развития вакциноиндуцированной ИТП по годам. Оказалось, что пик развития ИТП, как осложнения вакцинации, приходится на 2000—2003 гг. Это были в основном дети в возрасте до 2 лет, т. е. находящиеся в одном из «критических периодов» для иммунной системы. Большинство детей (88,9%) относились к «группе риска» по развитию поствакцинальных реакций и осложнений [7].

По нашему мнению, рост заболеваемости вакциноиндуцированной ИТП за последние 3 года может быть связан не только с общей тенденцией к росту той или иной хронической патологии у детей (ЛОР-заболевания, часто болеющие дети, патология желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания), отмеченной в последнее время, что, безусловно, отрицательно сказывается на состоянии иммунной

системы ребенка, но и с введением в «Календарь профилактических прививок» ряда комбинированных вакцин, а также одномоментной вакцинацией несколькими вакцинными препаратами. На основании своих наблюдений, мы считаем нецелесообразным использование подобной тактики иммунизации детей из «групп риска», так как это может увеличить частоту побочных реакций и осложнений, в том числе и ИТП.

### Результаты и их обсуждение

Подводя итог исследованиям вакциноиндуцированной ИТП у детей, которые проводились на базе отделения гематологии Измайловской детской городской клинической больницы и кафедры пропедевтики детских болезней РГМУ, мы приводим обобщенные данные по некоторым особенностям проявления ИТП у детей, ассоциированной с введением вакцин [8].

Средний возраст детей с вакциноиндуцированной ИТП соответствовал «критическим периодам» иммунной системы. Это были в основном дети 2-го года жизни, а также 6 и 10 лет, что обусловлено характером иммунного ответа, свойственным детям этого возрастного периода.

Сроки возникновения вакциноиндуцированной ИТП соответствовали срокам возможных постпрививочных реакций и осложнений: в основном ИТП развивалась на 7—18-й день после вакцинации. Подавляющее большинство детей, у которых отмечено возникновение вакциноиндуцированной ИТП, принадлежали к «группе риска» по развитию постпрививочных осложнений. Следует отметить, что у 63% детей с ИТП, ассоциированной с вакцинацией, имели место те или иные нарушения «Правил вакцинации». В подавляющем большинстве случаев вакцинация проводилась на фоне катаральных явлений или в раннем периоде реконвалесценции ОРВИ (у 59% больных), а также детям с отягощенным аллергическим фоном в период обострения аллергических проявлений (у 20%), что могло быть причиной усиления поствакцинальных реакций у этой группы больных.

При оценке тяжести течения вакциноиндуцированной ИТП нами было отмечено, что практически в одинаковом проценте случаев отмечался вариант «сухой и влажной пурпуры» у детей с ИТП, индуцированной вакцинацией против краснухи, кори, полиомиелита и АКДС (АДС)-вакциной. Наиболее тяжело ИТП у детей протекала в случае возникновения после вакцинации против гриппа и, в особенности, вакцинации против вирусного гепатита В. У детей с ИТП, индуцированной противопаротитной вакциной, отмечался выраженный кожный геморрагический синдром при отсутствии кровотечений из слизистых оболочек.

Так, из 96 детей с вакциноиндуцированной ИТП у 68 пациентов (70,8%) имела место «влажная пурпура», тогда как этот вариант течения ИТП, провоцирующим фактором которой являлись ОРВИ и дет-

ские инфекции, «влажная пурпура» в среднем встречалась только у 35% больных. Таким образом, вакциноиндуцированная ИТП характеризовалась более манифестной картиной, и практически в 2 раза чаще был отмечен вариант «влажной пурпуры». Кроме того, внутри этой группы нами были выявлены различия в клиническом течении ИТП. Так, чаще всего (в 90% случаев) различные кровотечения (носовые, десневые, почечные и др.) отмечались у детей с ИТП, возникшей после вакцинации против вирусного гепатита В. Несколько реже (у 75% пациентов) «влажная пурпура» была отмечена у больных ИТП, индуцированной вакцинацией против гриппа. Практически с одинаковой частотой (у 54—58%) данный вариант заболевания встречался у детей с ИТП, ассоциированной с введением вакцины против краснухи, кори, АКДС (АДС) и полиомиелита ( $p < 0,05$ ). И только при ИТП, вызванной вакцинацией против эпидемического паротита, ни у одного ребенка не отмечался вариант «влажной пурпуры».

При клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных нами были выявлены следующие изменения.

При анализе процента анемизации детей с вакциноиндуцированной ИТП было установлено, что в среднем у 52% развивалась постгеморрагическая анемия легкой и среднетяжелой степени. Причем, в этой группе больных, у детей с ИТП, возникшей после вакцинации против гепатита В, анемия была отмечена у 90% пациентов, после вакцинации против кори — у 75%, после вакцинации против полиомиелита — у 66,7% больных.

У всех 96 детей при исследовании периферической крови выявлялась тромбоцитопения, причем у 90,4% уровень тромбоцитов был менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ .

При исследовании биохимических показателей крови у 8,2% с постгеморрагической анемией было выявлено снижение уровня сывороточного железа ( $8,46 \pm 1,07$  мкмоль/л). Других изменений в биохимическом анализе крови не отмечалось.

Всем детям с ИТП проводили исследование костного мозга. Изменения в миелограммах у этих пациентов носили идентичный характер независимо от причины, вызвавшей ИТП. Так, отмечались изменения лейкопоза в виде снижения индекса гранулоцитов, дисгранулопоз нейтрофилов и увеличение количества моноцитов, а также у части детей (14%) — повышение процентного содержания лимфоцитов. У больных с развившейся постгеморрагической анемией отмечалось раздражение красного ростка кроветворения. Мегакариоцитарный росток был раздражен, представлен в основном молодыми формами, со слабой отшнуровкой тромбоцитов, при нормальном процентном содержании мегакариоцитов ( $0,4 \pm 0,06$ ), что соответствовало течению ИТП.

При исследовании у больных уровня антитромбоцитарных антител (АТ) нами было выявлено их повышение в среднем до  $560 \pm 28\%$  (при норме до 200%) ( $p < 0,002$ ). Мы отметили, что у больных, у которых

ИТП возникла после вакцинации против гриппа, было отмечено самое высокое повышение уровня антитромбоцитарных АТ (до  $960 \pm 64,9\%$ ) по сравнению со средним показателем по всем группам ( $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование иммунного статуса больных позволило выявить повышение общего количества лимфоцитов ( $44,7 \pm 6,63\%$  при норме  $19-37\%$ ), С3-компонента комплемента ( $1,54 \pm 0,03$  г/л при норме  $0,75-1,4$  г/л), индекса CD3/CD16 ( $18,2 \pm 1,43\%$  при норме  $9-16\%$ ), CD4/CD8 ( $1,73 \pm 0,07\%$  при норме  $1,1-1,4\%$ ), а также увеличение общего IgM ( $2,93 \pm 0,17$  г/л при норме  $0,49-2,61$  г/л) и IgG ( $17,31 \pm 2,08$  г/л при норме  $6,67-11,3$  г/л) (для всех показателей  $p < 0,05$ ). Кроме того, в иммунном статусе у подавляющего большинства больных детей ( $92,6\%$ ) отмечалось увеличение числа В-лимфоцитов (CD19) ( $48,5 \pm 3,17\%$  при норме  $19-31\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения иммунного статуса, по-видимому, отражают течение вакцинального процесса и становление аутоиммунного процесса.

У большинства детей ( $73,2\%$ ) с отягощенным аллергоанамнезом наблюдалось повышение уровня общего IgE ( $217,3 \pm 10,2$  г/л при норме до  $90$  г/л;  $p < 0,05$ ), что можно объяснить не только сопутствующей аллергической патологией у детей, но и следствием воздействия вакцин. Также мы считаем, что гиперпродукция IgE может способствовать активации аутоиммунных процессов и послужить основой для развития ИТП, особенно в случае ИТП, индуцированной вакцинными препаратами.

При исследовании специфического иммунитета повышение уровня специфических иммуноглобулинов было отмечено нами и при ИТП, индуцированной вакцинацией против краснухи, — IgM  $3,49 \pm 1,2$  г/л, IgG  $124,5 \pm 52,0$  г/л. По изменениям иммунной системы мы установили, что при развитии ИТП степень воздействия «диких» и вакцинных штаммов вирусов практически одинакова.

Проанализировав эффективность различных методов терапии вакциноиндуцированной ИТП у детей, мы установили, что в настоящее время по-прежнему высокоэффективной остается глюкокортикоидная (ГКС) терапия (преднизолон, метипред в дозе  $2-3$  мг/кг в сутки в течение  $2-3$  недель с постепенной отменой).

На фоне ГКС-терапии выздоровление более чем у  $70\%$  детей с ИТП отмечено в случае возникновения заболевания после вакцинации против гриппа, вирусного гепатита В, полиомиелита, эпидемического паротита и в случае АКДС (АДС)-вакцинации. Менее эффективна она при ИТП, индуцированной вакцинацией против краснухи ( $62\%$ ), и малоэффективна в случае развития ИТП после вакцинации против кори ( $40\%$ ). Симптоматическая терапия (дицинон,

этамзилат в возрастных дозах) у большинства детей ( $55\%$ ) с вакциноиндуцированной ИТП не приводит к спонтанному выздоровлению.

Перспективным методом терапии в будущем может стать лечение внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) (октагам, интраглобин в дозе  $1-2$  г/кг массы тела на курс), для чего необходима соответствующая материальная база медицинских учреждений. Однако их эффективность не выше ГКС-терапии ( $63,6\%$  против  $78\%$ ). Мы считаем, что при острой ИТП ВВИГ является в большей степени препаратом «скорой помощи», который необходим при угрожающих жизни кровотечениях, например, при внутричерепном кровоизлиянии или угрозе его возникновения.

### Заключение

В заключение нам хотелось подчеркнуть, что, безусловно, одним из самых эффективных методов профилактики многих инфекционных заболеваний является иммунизация детского населения. Своими исследованиями мы ни в коей мере не хотели поставить под сомнение необходимость данного метода профилактики тяжелых инфекций. Эти меры действительно необходимы. Однако всеми признается возможность развития побочных реакций на введение практически любой вакцины. К сожалению, сегодня это неизбежно. Но, как показали наши наблюдения, большинство случаев поствакцинальных осложнений, в том числе и ИТП, можно было прогнозировать и предупредить. В основном причиной подобных реакций являются недооценка соматического состояния ребенка, частое игнорирование понятия «группа риска» по развитию вакцинальных осложнений и др. Кроме того, понимая, что и в будущем никто не застрахован от неблагоприятного воздействия вакцинных препаратов, результатом которого может быть и такое тяжелое гематологическое заболевание как ИТП, в своей работе мы выявили особенности течения этого варианта заболевания у детей, а также предложили наиболее оптимальные и эффективные методы терапии в зависимости от вида вакцины, вызвавшей ИТП.

Таким образом, проблема острой ИТП у детей и до настоящего времени остается актуальной. Особенно это касается ИТП, возникшей как осложнение вакцинации. Необходимо дальнейшее изучение этого варианта заболевания, детальное выяснение причин, приводящих к развитию такого поствакцинального осложнения как ИТП. В чем кроется проблема — в особенностях иммунной системы ребенка или же в специфике вакцинного препарата, или в том и другом вместе взятых? В этом предстоит разобраться в ходе дальнейших научных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

3. *Autret E., Jonville-Bera A.P., Galy-Eyraud C. et al.* // Arch. Pediatr.— 1996.— Vol. 3, № 4.— P. 393—394.
4. *Jonville-Bera A.P., Autret E., Galy-Eyraud C.* // Pediatr. Infect. Dis. J.— 1996.— Vol. 15.— P. 44—48.
5. *Таточенко В.К., Озерецковский Н. А.* Иммунопрофилактика.— М., 2000.— 170 с.
6. *Костинов М.П., Гурвич Э.Б.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний.— М., 2002.— 152 с.
7. *Медуницин Н. В.* Вакцинология.— М., 1999.
8. *Петров В.Ю.* Современные аспекты этиопатогенеза, клинического течения и терапии острой тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— М., 2005.— 43 с.

© Коллектив авторов, 2006

*Т.Г. Плахута, В.Ю. Петров, Н.Н. Лаврентьева, Е.А. Яценко,  
Л.Е. Ларина, Г.И. Сосков*

## ПРИЧИНЫ ГЕМАТУРИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Авторами проведен анализ причин синдрома гематурии у детей с наследственными и приобретенными формами геморрагических заболеваний. Под наблюдением в течение 10 лет находились 272 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет (мальчиков — 173, девочек — 99), из них 169 больных геморрагическим васкулитом, 39 больных гемофилией, 24 — с болезнью Виллебранда, 23 — с тромбоцитопатией, 17 — с иммунной формой тромбоцитопенической пурпуры. Практически у всех больных детей с геморрагическими заболеваниями и синдромом гематурии отмечалось совпадение данных УЗИ и внутривенной урографии (выявлены дистопия почек, удвоение чашечно-лоханочной системы, гипотония, гипотония и пиелоектазия чашечно-лоханочной системы, гипоплазия почки и др.). 48 детям была проведена динамическая нефросцинтиграфия, позволившая дополнить картину состояния почек, а также выявить изменения, не обнаруженные при УЗИ и внутривенной урографии.

Authors analyzed origins of hematuria in children with hereditary and acquired hemorrhagic diseases. 272 children aged 1—15 years were under follow up during 10 years (males — 173, females — 99), including 169 children with anaphylactoid purpura, 39 — with hemophilia, 24 — with Willebrand's disease, 23 — with thrombocytopenia, and 17 with immune thrombocytopenic purpura. Practically all patients with hemorrhagic diseases and hematuria demonstrated concordance of US data and results of intravenous pyelography (examination detected renal dystopy, double renal pelvis, hypotension and ectasis of pelvis, renal hypoplasia ets). Dynamic nephroscintigraphy performed in 48 cases permitted to specify renal state and to detect changes which couldn't be detected by US examination or by intravenous pyelography.

Гематурия является частым признаком многих заболеваний почек, в основе ее лежит патологический процесс, приводящий к нарушению целостности кровеносных сосудов, при котором в свежевыпущенной моче оказывается более 3 эритроцитов в поле зрения [1].

В прежние годы, когда не удавалось выяснить причину гематурии, такой вид кровотечения относили в группу так называемой «эссенциальной гематурии». В разряд этого вида гематурии традиционно входили и почечные кровотечения при «геморрагических диатезах» — гемофилии, тромбастении и др. Согласно данным Harrison и соавт., эссенциальная гематурия вследствие геморрагических заболеваний встречалась в 3,7% всех причин гематурии.

Внедрение современных методов диагностики заболеваний почек содействовало во многом распознаванию причин эссенциальной гематурии, и тем

самым вытеснило это понятие. Но, и в последние годы, по литературным данным, основной причиной гематурии у пациентов с геморрагическими заболеваниями считалась сама патология свертывания крови [1—4].

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в течение 10 лет находились 272 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет (мальчиков — 173, девочек — 99), из них 169 больных геморрагическим васкулитом (ГВ), 39 больных гемофилией, 24 — с болезнью Виллебранда, 23 — с тромбоцитопатией, 17 — с иммунной формой тромбоцитопенической пурпуры (ИТП).

Наряду с традиционными клинико-лабораторными исследованиями крови и мочи, инструментальным обследованием почек, включавшим УЗИ и экскреторную урографию, больным проводили динамическую нефросцинтиграфию (ДНСГ).