

ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова Л.М., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. и др. // Педиатрия. — 1999. — № 2. — С. 86—88.
2. Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Логинова Л.А. // Вестн. Российской Академии естественных наук (ЗСО). — 2001. — Вып. 4. — С. 37—44.
3. Glushkov A.N., Shabal'din A.V., Stein M.A. // Russian J. Immunology. — 2001. — Vol. 6, № 1. — P. 61—70.
4. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. — М., 1990. — С. 310—320.
5. Hedrick P.W. // Genetica. — 1998—1999. — Vol. 104, № 3. — P. 207—214.
6. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. — М., 1983. — С. 41—42.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1990. — С. 124—126.
8. Ющук Н.Д., Фролов В.М., Ершова И.Б. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1998. — № 3. — С. 55—57.
9. Джумагазиев А.А. // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 43—46.
10. Green M.S., Shohat T., Lerman Y. et al. // Int. J. Epidemiol. — 1994. — Vol. 23, № 5. — P. 1078—1081.

© Коллектив авторов, 2003

В.Ю. Петров, Л.Н. Якунина, Т.Г. Плахута

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВВЕДЕНИЕМ ТУБЕРКУЛИНА

Измайловская детская городская клиническая больница, НИИ детской гематологии МЗ РФ, РГМУ, Москва

Авторы наблюдали 10 детей в возрасте от 3 до 13 лет с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), возникшей на 2—20-й дни от постановки пробы Манту. Клиническая картина ИТП характеризовалась острым началом заболевания, выраженным кожным геморрагическим синдромом, у 2 детей отмечалась «влажная пурпура». При обследовании выявлены выраженная тромбоцитопения (в среднем менее $15 \cdot 10^9/\text{л}$) при нормальном уровне мегакариоцитов в костном мозге, значительное повышение уровня тромбоцитассоциированных антител (до 600%), а также нарушения в иммунном статусе. Рассмотрены возможные патогенетические аспекты развития ИТП в ответ на введение туберкулина. Проведено сравнение результатов различных методов терапии, показана высокая эффективность кортикостероидной терапии.

Authors observed 10 patients in the age 3—13 years old with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) manifested 2—20 days after tuberculin test. ITP clinical presentations were characterized by acute onset, significant skin hemorrhagic rash, 2 patients had «wet purpura». Laboratory examination showed severe thrombocytopenia ($<15 \cdot 10^9/\text{l}$) associated with normal megacaryocytes number in bone marrow; high level of antithrombotic antibodies (up to 600%) and immune state disorders. Authors discuss possible pathophysiologic aspects of ITP development after tuberculin injection and compare efficacy of different therapeutic protocols. High efficacy of corticosteroid therapy was demonstrated.

Туберкулин в его классическом виде был изобретен немецким врачом Робертом Кохом в 1890 г. Смысл введения туберкулина — «обозначить» присутствие в организме туберкулезной палочки. Туберкулин — это вытяжка (лизат) из микобактерий туберкулеза, инактивированных нагреванием. Классический препарат, помимо самого туберкулина, содержал много примесей — остатки питательной среды, соли и другие вещества, влиявшие на чистоту реакции. С конца 60-х годов XX века были разработаны более чистые препараты туберкулина — так называемые Purified Protein Derivate (PPD) — очищенный дериват белка. В России применяют препарат ППД-Л. Современный препарат, помимо самого туберкулина, содержит соли

фосфатного буферного раствора, натрия хлорид, стабилизатор и консервант. В основном препарат избавлен от балластных примесей, однако он может содержать их в следовых количествах.

До сих пор до конца неизвестен механизм взаимодействия туберкулина с иммунной системой. Лизат белков (пептиды, аминокислоты) не может являться полноценным антигеном (АГ), т.е. туберкулин не вызывает образование иммунного ответа. Проба Манту (ПМ) — это реакция организма на введение туберкулина. В месте введения препарата в кожу возникает специфическое воспаление, вызванное инфильтрацией Т-лимфоцитами — специфическими клетками крови, ответственными за клеточный иммунитет, в отличие от антительного

иммунного ответа, при котором основную роль играют белки — антитела (АТ). Фрагменты микобактерий как бы притягивают к себе лимфоциты из пролегающих поблизости кровеносных сосудов кожи. Но в реакцию вступают только те Т-лимфоциты, которые уже «знакомы» с микобактерией туберкулеза. Так называемый «бустерный эффект» ПМ, по-видимому, связан с увеличением чувствительности лимфоцитов к туберкулину. Чаще этот эффект выражен у взрослых и подростков, у детей встречается значительно реже, однако проведение ПМ чаще одного раза в год является нежелательным [1, 2].

Строго говоря, реакция организма на туберкулин является одной из разновидностей аллергии. Известно, что на результат ПМ могут влиять аллергические заболевания, недавно перенесенные инфекции, хроническая патология органов и систем, возраст, экологические факторы, погрешности в постановке пробы и др. Противопоказаниями к проведению ПМ являются кожные заболевания, острые и хронические инфекции и соматические заболевания (ПМ проводится через месяц после исчезновения симптомов заболевания), аллергические состояния, эпилепсия. Кроме того, постановка ПМ нежелательна детям в возрасте до года.

Как было отмечено ранее, туберкулин не является полноценным АГ и на его введение не вырабатывается антительный иммунный ответ. Следовательно, туберкулин, казалось бы, не может быть

причиной возникновения различных осложнений (в ответ на его введение), свойственных вакцинным препаратам. Однако мы наблюдали случаи возникновения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у детей после проведения ПМ. В литературе мы встретили единичное сообщение о подобном наблюдении [3].

Материалы и методы исследования

За период с 1997 по 2002 гг. мы наблюдали 10 больных в возрасте от 3 до 13 лет (медиана возраста 9,7 года), у которых была диагностирована ИТП, совпадающая во временном интервале с введением туберкулина. ИТП у этих детей возникла на 2—20-й дни от постановки ПМ (в среднем на 10-й день). Другие возможные провоцирующие факторы по развитию ИТП у этих больных были исключены при анализе данных анамнеза.

Клиническая картина ИТП характеризовалась выраженным геморрагическим синдромом, в основном (у 80% больных) представленным кожными геморрагиями (петехии, экхимозы, гематомы). У 2 больных имела место «влажная пурпура», сопровождавшаяся носовым и маточным кровотечениями. У половины больных состояние было оценено как тяжелое.

При анализе данных анамнеза больных мы отметили, что у 70% детей имели место «отягчающие обстоятельства». Так, у 3 больных отмечались аллергические заболевания (бронхиальная

Таблица 1

Основные клиничко-лабораторные показатели и результаты лечения детей с ИТП, ассоциированной с введением туберкулина

Показатели	Обследованные дети										M±m
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Возраст на момент заболевания, годы	3	6	6	7	11	12	13	13	13	13	9,7
Сроки возникновения ИТП после введения туберкулина, дни	3	7	20	14	14	2	14	10	10	5	9,9
Кровотечения из слизистых оболочек	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—
Нв, г/л (норма 120—140 г/л)	138	131	122	120	126	138	70	141	112	167	126,1±2,09
Эритроциты, ·10 ¹² /л (норма 4,0—5,0 ·10 ¹² /л)	4,18	4,49	4,12	4,34	4,2	4,54	2,38	4,4	4,59	5,11	4,24±0,40
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л, (норма 150—320 ·10 ⁹ /л)	5,0	16,0	68,2	5,0	5,0	5,0	2,0	5,0	5,0	20,0	14,12±12,66
Антитромбоцитарные АТ, % (норма до 200%)	—	450	—	800	610	430	940	590	360	—	597,14±159,6
Характер терапии/результат лечения	К/В	К/В	С/В	К/Х	К/В	К/В	К/Х	С/Х	С/Х	К/В	—

К — кортикостероиды, С — симптоматическая терапия, В — выздоровление, Х — хронизация.

астма, атопический дерматит, пищевая аллергия), у 2 детей — инфекция мочевыводящих путей (хронические пиелонефрит и цистит), у одного больного — обострение хронического тонзиллита, и один больной наблюдался по поводу эпилепсии и на момент заболевания ИТП противосудорожную терапию не получал. Таким образом, большинство больных было из «групп риска».

Мы проанализировали результаты лабораторных исследований, включавших, помимо исследований периферической крови и миелограммы, исследование иммунного статуса (сывороточные иммуноглобулины А, М, G; В- и Т-лимфоциты и их субпопуляции, С3 компонент комплемента) и уровня тромбоцитассоциированных АТ. Группа сравнения состояла из 10 детей с ИТП, возникшей после вакцинации против краснухи.

Результаты и их обсуждение

Основные клинико-лабораторные данные и результаты лечения наблюдаемых больных представлены в табл. 1. У 2 больных, имевших кровотечения из слизистых оболочек, отмечалась анемия I—II степени, носившая постгеморрагический характер (уровень Hb 70 г/л и 112 г/л). У 7 детей число тромбоцитов было менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$. Средний уровень тромбоцитов составил $14,12 \pm 12,66 \cdot 10^9/\text{л}$. У 4 детей отмечался лимфоцитоз. Остальные показатели крови, в том числе СОЭ, не отличались от возрастной нормы.

При исследовании миелограммы у половины больных было отмечено раздражение гранулоцитарного ряда за счет молодых клеток, мегакариоцитарный росток был также раздражен и пред-

ставлен молодыми «синими» формами со слабой отшнуровкой, уровень мегакариоцитов был в пределах нормы у всех больных.

У 7 из 10 больных проведено исследование уровня тромбоцитассоциированных АТ — у всех было отмечено увеличение титров (в среднем $597,14 \pm 159,6\%$), что указывало на аутоиммунный характер заболевания.

Исследование иммунного статуса позволило выявить повышение общего количества лимфоцитов (у половины больных) до 44%, С3 компонента комплемента до 1,49 г/л, снижение индекса CD4/CD8 до 0,85, а также увеличение уровня общего IgG до 17,72 г/л, что было обусловлено воспалительной реакцией организма.

Все больные с ИТП получали как кортикостероидную терапию (преднизолон или метипред в дозе 2 мг/кг курсом 2—3 недели с постепенной отменой), так и симптоматическую терапию (дицинон, этамзилат). Процент хронизации заболевания составил в целом по группе 40%. Однако, анализируя результаты лечения у детей с ИТП в зависимости от вида терапии, стало очевидно, что в группе больных, получавших кортикостероидную терапию (7 детей), полная клинико-лабораторная ремиссия была отмечена у 5 больных (71,4%) и только у $1/4$ пациентов ИТП приняла хроническое течение. В группе больных, находившихся на симптоматической терапии (3 детей), процент выздоровления составил лишь 33,3%, а у 2 из 3 больных наступила хронизация заболевания. Таким образом, у детей с ИТП при «влажной» пурпуре, выра-

Таблица 2

Сравнительные данные обследования детей с ИТП, ассоциированной с введением туберкулина и вакцинацией против краснухи

Показатели	ПМ (n=10)	Вакцинация против краснухи (n=10)	Норма
Hb, г/л	126±2,09	105±4,22	120—140
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,24±0,4	3,97±0,29	4,0—5,0
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	14,12±12,66*	14,8±6,29	150—320
Лимфоциты, %	44,0±2,3	44,7±6,63	19—37
Индекс созревания гранулоцитов (по данным миелограммы)	0,35±0,06	0,4±0,06	0,5—0,6
Антитромбоцитарные АТ, %	597,14±159,6	580±3,14	до 200
IgM, г/л	2,53±0,21	2,93±0,17	0,49—2,61
IgG, г/л	17,72±1,9	17,31±2,1	6,67—14,64
С3 компонент комплемента, г/л	1,49±0,03	1,54±0,03	0,75—1,4
Т-лимфоциты (CD3), %	52,6±1,9	48,4±2,16	66—76
CD4/CD8	0,85±0,05	0,93±0,07	1,1—1,4
В-лимфоциты (CD19), %	24,2±0,54	22,8±0,6	12—22

* $p < 0,05$ при сравнении показателей двух групп больных ИТП.

женном кожном геморрагическом синдроме и глубокой тромбоцитопении, ассоциированной с введением туберкулина, наиболее эффективной является кортикостероидная терапия.

Анализируя полученные данные, мы обратили внимание на то, что выявленные изменения у больных ИТП, ассоциированной с введением туберкулина, были аналогичны таковым у детей с ИТП, возникшей после вакцинации против краснухи (табл. 2).

В связи с этим возникает вопрос, каким образом туберкулин, не являясь, как указывалось выше, полноценным АГ, мог воздействовать на организм ребенка аналогично воздействию вакцинных препаратов, что привело в последующем к развитию ИТП.

Известно несколько механизмов нежелательных реакций иммунизации (Медуницин Н.В., 1997), к которым относятся следующие: 1) фармакологическое действие вакцин; 2) поствакцинная инфекция; 3) туморогенный эффект вакцин; 4) индукция аллергического ответа к экзогенным аллергенам, неассоциированным с вакциной; АГ, присутствующим в самой вакцине; стабилизаторам и адьювантам, содержащимся в вакцинах; 5) образование непротективных АТ; 6) иммуномодулирующий эффект вакцин; 7) индукция аутоиммунитета; 8) индукция иммунодефицита; 9) психогенный эффект вакцин.

В доступной нам литературе мы не встретили указаний на возможные побочные действия введения туберкулина, за исключением единичного сообщения о развитии у ребенка токсико-аллергической реакции [2]. Однако приведенные нами наблюдения по развитию ИТП у детей, ассоциированные во временном интервале с проведением ПМ, не позволяют оставить эту проблему без внимания, в связи с чем мы попытались сопоставить возможные механизмы осложнений при вакцинации применительно к ПМ.

Из представленных механизмов развития нежелательных реакций иммунизации, по нашему мнению, к ПМ, помня, что это не вакцинный препарат, можно отнести следующие.

Индукция аллергического ответа. Препарат туберкулина содержит соли фосфатного буферного раствора, стабилизатор Твин-80, фенол в каче-

стве консерванта и следовые количества балластных веществ. Все они, теоретически, могут быть причиной аллергических реакций за счет стимулирования синтеза IgE и увеличения выделения гистамина. Можно предположить накопление и переизбыток аллергенов и усиление адьювантного эффекта, особенно у детей с аллергической настроенностью.

Иммуномодулирующий эффект на введение туберкулина также, по нашему мнению, может быть одним из механизмов развития ИТП. Неспецифические клеточные реакции есть результат не только прямого эффекта воздействия продуктов микроорганизмов на клетки (как бывает при введении вакцины), но могут быть индуцированы медиаторами, выделяемыми лимфоцитами или макрофагами. Известно, что в месте введения туберкулина в кожу возникает воспаление, вызванное инфильтрацией Т-лимфоцитов.

Кроме того, нельзя не учитывать, как нам кажется, и *психогенный эффект* при проведении ПМ, особенно у маленьких пациентов. Психоэмоциональные особенности ребенка могут усиливать местные и системные реакции, вызываемые как вакцинацией, так и, возможно, ПМ.

Заключение

Таким образом, принимая во внимание вышеуказанные механизмы нежелательных реакций, данные анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей у наших больных, в частности выявленное повышение титров антитромбоцитарных АТ, можно предположить, что введение туберкулина и следующие за этим реакции в организме могут быть причиной развития ИТП у детей. Туберкулин в данном случае выступает в роли АГ. Безусловно, полученные нами данные требуют дальнейшего углубленного изучения этой проблемы, однако уже на сегодняшний день очевидно, что ИТП у детей может быть ассоциирована с введением туберкулина. В тактике терапии таких больных предпочтение следует отдавать кортикостероидной терапии, что позволяет достигнуть значительно большего процента клинико-лабораторной ремиссии, чем при симптоматическом лечении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuzmina L.N., Petrov G.V., Khrisanov A.V. // Probl. Tuberk. — 1996. — Vol. 44, № 9. — P. 78—79.
2. Nichiporuk V.A. // Probl. Tuberk. — 1987. — № 5. — P. 70—71.

3. Saxena K.N., Hazra D.K., Seth H.C., et al. // Indian J. Med. Sci. — 1970. — Vol. 24, № 2. — P. 79—81.