

© Коллектив авторов, 2003

*В. Ю. Петров, Л. Н. Якунина, Т. Г. Плахута, Г. И. Сосков,  
О. А. Гужеедова, Э. В. Агеенкова*

## **ОСТРАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВВЕДЕНИЕМ ПРОТИВОКРАСНУШНОЙ ВАКЦИНЫ**

Измайловская ДГКБ, РГМУ, НИИ ДГ, Москва

В последние годы отмечен рост заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), ассоциированной с введением вакцины против краснухи. Авторы наблюдали 12 больных в возрасте от 1 до 14 лет с ИТП, возникшей на 5—30-й день после проведения вакцинации. Установлено, что основной причиной заболевания ИТП после вакцинации является нарушение правил и режима вакцинации. Проведено комплексное обследование больных детей, включавшее исследование клеточного, гуморального и специфического иммунитета, уровня тромбоцитассоциированных антител. Проведена сравнительная оценка различных методов терапии. Установлено, что эффективность терапии, как кортикостероидной, так и симптоматической, составляет в среднем 60%. Препаратом выбора является внутривенный иммуноглобулин.

The growth of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) morbidity associated with anti-rubella vaccination occurs last decade. 12 patients in the age 1—14 years old developed TTP 5—30 days after vaccination were under observation. Authors showed that breach of vaccination rules and regimen was the main cause of TTP development. Complex examination of patients was performed, including examination of cell, humoral and specific immunity and level of thrombocyte-associated antibodies. Authors compared different variants of therapy and showed that efficacy of both corticosteroid and symptomatic therapy was about 60%. Intravenous immunoglobuline was the preparation of choice.

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), возникновение которой связано с различными вирусными заболеваниями и в первую очередь с детскими инфекциями. На первое место среди заболеваний, приводящих к развитию ИТП, выходит краснуха и в настоящее время (собственные исследования) составляет 62,5% от всех детских инфекций. Так, по нашим данным, в период с 1985 по 1998 гг. частота встречаемости ИТП, индуцированной краснухой, составляла 1—2 ребенка на 150 больных ИТП в год, а в 2001—2002 гг. таких пациентов было 10—13 на 150 больных в год. Особенно тревожен тот факт, что у детей хронизация

ИТП, вызванной вирусом краснухи, по нашим данным, составляет 56,3%. Поэтому актуальными являются профилактические мероприятия, направленные на борьбу с краснухой и ее осложнениями. Важная роль среди этих мер отводится иммунизации детей против краснухи. Однако, по нашим наблюдениям и данным литературы [4, 7, 9, 11], вакциноиндуцированная ИТП у детей также имеет место, хотя, бесспорно, встречается значительно реже, чем ИТП, вызванная самой инфекцией. Несмотря на это ИТП, возникшая после иммунизации против краснухи, протекает с выраженной клинической картиной, часто сопровождается различными, в том числе и угрожающими жизни, кровотечениями. Кроме того,

по нашим данным, в 43% случаев приводит к хроническому течению ИТП.

Поэтому мы предприняли исследование с целью определить возможные причины «поствакцинальных осложнений», в частности, после введения вакцины против краснухи, приводящих к развитию ИТП, а также изучить особенности течения, клиника, терапии и прогноза ИТП, индуцированной противокраснушной вакциной.

Краснуха относится к «легким» детским инфекциям. Большинство взрослых людей иммунизируются против краснухи естественным путем, 80—90% людей имеют антитела (АТ) к антигенам (АГ) краснушного вируса. Около 6% женщин и новорожденных являются серонегативными и могут заболеть краснухой. Особенно опасна краснуха у беременных женщин до 12-й недели беременности, так как в 90% случаев приводит к развитию уродств у плода. В России лишь 50% девочек 12—15 лет имеют АТ к вирусу краснухи. Это диктует необходимость проведения обязательной вакцинации против краснухи [5, 6].

В 1997 г. краснуха включена в список инфекций, подлежащих обязательной профилактике с помощью вакцин. Иммуитет у привитых связан с циркулирующими АТ, которые проявляются через 2—3 недели после вакцинации и сохраняются на протяжении 20 лет. Вакцинация против краснухи может быть эффективной при условии двукратного введения вакцины (на 2-м году и после 6 лет) и охвата вакцинацией 95% детей. В России зарегистрировано несколько вакцин для профилактики краснухи: Рудивакс (Франция), Эревакс (Бельгия), краснушная вакцина производства Серум Инститьют (Индия), являющихся моновакцинами, а также поливакцины — ММР (живая вакцина против кори, краснухи, паротита производства США) и Приорикс (Бельгия) — ассоциированная вакцина против краснухи, кори, паротита. Все вакцины получены с использованием аттенуированного штамма Wistar RA 27/3, который культивируется на диплоидных клетках человека. Вакцины выпускаются в лиофилизированном виде. Побочные реакции на введение вакцины против краснухи регистрируются редко. В отдельных случаях наблюдается субфебрилитет, лимфаденопатия, и очень редко — артралгии, артриты и тромбоцитопеническая пурпура [1, 6].

В отечественной практике к реакциям относятся часто встречающиеся и зависящие от свойств вакцины кратковременные нетяжелые нарушения здоровья, не оставляющие стойких последствий. Осложнениями, напротив, называют тяжелые расстройства, нередко с выраженными стойкими изменениями. Общепринятыми критериями связи события в поствакцинальном периоде с вакцинацией являются клиническое сходство поствакцинального осложнения с осложнением соответствующей инфекции, а также время появления после прививки. Отечественные авторы [6] считают значимым для появления ослож-

нений срок до 4 недель после вакцинации, хотя зарубежные исследователи указывают в своих работах на срок до 7 недель [9, 12].

Различают 4 группы побочных действий при вакцинации [3, 6]: 1) индуцированные вакцинами, т. е. являющиеся неотъемлемым свойством препарата или обусловленные индивидуальными особенностями привитого; 2) потенцированные вакцинами — патология проявилась бы в любом случае, но была спровоцирована или усугублена прививкой; 3) обусловленные нарушением регламента производства или ошибками в течение проведения вакцинации; 4) побочное действие, не спровоцированное вакциной, а обусловленное совпадением времени вакцинации и какой-либо острой патологией или обострением хронического заболевания.

Уменьшить частоту побочных осложнений позволяет тщательный отбор детей для профилактических прививок. Как считается, противопоказаний к иммунизации не существует, все дети должны быть иммунизированы. Но, в зависимости от данных анамнеза и результатов обследования, выделяются 4 группы риска [1, 2, 6]: 1) дети, у которых подозревается или есть поражение ЦНС (стремительные роды, ребенок закричал не сразу, недоношенность (срок гестации менее 36 недель), кровоизлияние в мозг, гидроцефальный синдром, наличие в анамнезе нейроинфекции, судорожная готовность или судорожные приступы); 2) дети, склонные к различным аллергическим реакциям; 3) часто и длительно болеющие дети, длительный субфебрилитет, дети с плохой прибавкой массы тела, с транзиторной патологией в моче; дети, получавшие иммунодепрессивную терапию; 4) дети с местными или общими патологическими реакциями на прививки и поствакцинальные осложнения в анамнезе.

Существуют общие правила проведения прививок, несоблюдение которых может привести к осложнениям. К общим правилам относятся: 1) обязательный осмотр ребенка перед прививкой педиатром; 2) обязательная термометрия; 3) исключение заболевания ребенка перед прививкой (не менее 1 месяца с периодом реконвалесценции); 4) вакцинации проводятся в специализированном кабинете, специально обученным персоналом; 5) соблюдение декретированных сроков вакцинации; 6) строгий контроль за правилами хранения и транспортировки вакцин; 7) обязательная учетность в амбулаторной карте ребенка с указанием серии, номера и срока годности вакцины.

Учитывая вышеизложенное, мы решили проанализировать наблюдавшиеся нами случаи возникновения ИТП, совпадающие во временном интервале с введением вакцины против краснухи и периодом возможных побочных осложнений, и установить возможные их причины.

Мы наблюдали 12 детей в возрасте от 1 до 14 лет (75% были дети 2-го года жизни) с острой формой ИТП, возникшей в «значимые сроки» после введения

вакцины против краснухи — от 5-го до 30-го дня (в среднем на 15-й день). Из них 3 детей были привиты ассоциированной против краснухи, кори, паротита вакциной (MMR), а остальные — моновакциной Рудивакс.

Впервые описание острой ИТП у ребенка, возникшей после вакцинации против краснухи, появилось в иностранной печати в 1990 г. [12]. У 3-летнего мальчика ИТП развилась на 22-й день вакцинации, сопровождалась выраженной тромбоцитопенией, тогда как число мегакариоцитов в костном мозге оставалось нормальным, в крови также определялись аутоАТ к тромбоцитам. Эта находка позволила сделать предположение об аутоиммунном характере ИТП. С этого момента стали регистрироваться случаи развития ИТП после вакцинации против краснухи и в других странах.

Частота встречаемости ИТП, индуцированной противокраснушной вакциной, составила в Финляндии и Великобритании 1 : 30 000, а в Швеции — 1 : 40 000 вакцинированных в сроки от 2 до 3 недель после вакцинации [10, 11]. Существуют данные по развитию ИТП и в более поздние сроки [8]. Так, во Франции отмечены случаи вакциноиндуцированной ИТП в сроки до 45 дней, а в США — в сроки до 60 дней после иммунизации.

Нам сложно говорить о частоте ИТП, вызванной вакциной против краснухи, в нашей стране, так как у нас не существует мониторинг поствакцинальных осложнений, в частности, развития ИТП. По нашим данным, в 2001 г. было зафиксировано 7 таких больных, а в 2002 г. — 5 больных на 150 детей с острой формой ИТП, лечившихся за год в гематологическом отделении Измайловской ДГКБ.

Исходя из вышеуказанных «групп риска» среди детей по развитию побочных осложнений после вакцинации, мы проанализировали анамнестические данные наших больных. Течение беременности у большинства матерей наблюдаемых нами детей было осложненным. Так, у 66,7% отмечался токсикоз I и II половин беременности. У половины из них беременность протекала с угрозой прерывания, что косвенно может указывать на гипоксию плода и, в последующем, на наличие у новорожденных перинатальной энцефалопатии.

При изучении анамнеза жизни наших больных у подавляющего большинства (91,6%) выявлены следующие особенности. У 9 детей (75%) отмечались различные проявления аллергии (атопический дерматит, пищевая, лекарственная аллергия, поллиноз). 2 детей относились к группе часто болеющих (более 4 раз в год). И только у одного больного не было выявлено в анамнезе отягчающих обстоятельств. Таким образом, 11 из 12 больных детей на момент вакцинации против краснухи относились к «группе риска» по развитию поствакцинальных осложнений.

Мы также проанализировали у наших больных возможные ошибки в ходе иммунизации и выявили,

что у 10 детей (83,3%) были нарушены общие правила проведения прививок. Так, у 3 детей (30%) имелись минимальные катаральные явления (насморк, кашель) при нормальной температуре тела. 2 детей находились в продроме ОРВИ. 3 больным вакцинация была проведена на фоне явлений атопического дерматита различной степени выраженности. 2 больных 6 и 14 лет не были осмотрены педиатром (вакцинация проводилась в школе медсестрой).

Необходимо отметить и тот факт, что ни одному из наших больных в предвакцинальный период не исследовался клинический анализ крови. Хотя этот пункт в настоящее время по «Правилам» не является обязательным, нам кажется целесообразным рассмотреть заинтересованным в этом лицам вопрос о введении в общие правила вакцинации обязательного исследования клинического анализа крови перед прививкой, что позволит выявить воспалительные и другие изменения в организме, как уже при имеющихся явлениях ОРВИ, так и в ее продроме. Это приведет, по нашему убеждению, к сокращению частоты поствакцинальных осложнений.

Нами отмечено, что ни одному больному, с уже известной аллергической настроенностью, в предвакцинальный период не проводилась «антигистаминная» подготовка, что также, по нашему мнению, могло увеличить вероятность осложнений.

Как уже отмечалось выше, среди 12 больных детей, наблюдавшихся нами, 3 детям проводилась вакцинация MMR. Анализируя анамнез этих детей, мы выявили у 2 детей наличие лекарственной аллергии на антибиотики группы пенициллина. В инструкции к MMR-вакцине указывается, что детям, в анамнезе у которых есть указания на аллергию к пенициллину, неомицину, вводить данный вид вакцины нельзя, так как она содержит следы неомицина. Таким образом, и в этих 2 случаях имела место ошибка тактики вакцинации. Кроме того, введение живой трехкомпонентной вакцины, какой является MMR, детям с отягощенным аллергическим анамнезом и часто болеющим детям нам кажется нецелесообразным, так как это увеличивает риск возникновения побочных реакций и осложнений в поствакцинальном периоде.

Как уже отмечалось нами ранее, больные дети поступали с выраженной клинической картиной ИТП, в среднем на 15-й день после вакцинации против краснухи. Из 12 детей у 7 было тяжелое состояние и у 5 — состояние средней тяжести. Из 12 пациентов в 60% случаев отмечалось носовое кровотечение, т.е. имела место «влажная пурпура», у остальных детей кровотечения из слизистых оболочек отсутствовали, но был выражен кожный геморрагический синдром, представленный петехиями, экхимозами, кровоизлияниями на слизистых оболочках полости рта. Кроме того, у части детей (30%) имелись явления атопического дерматита. У 25% больных имелась реакция со стороны лимфатических узлов затылочной и заднешейной групп. По другим

органам патологии выявлено не было. Гепатолитический синдром отсутствовал.

При исследовании анализа периферической крови у всех больных фиксировалась, как правило, глубокая тромбоцитопения — менее  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ . У большинства детей была выявлена анемия (в среднем уровень Hb 110,5 г/л, эритроцитов  $3,97 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ), которая носила постгеморрагический характер. В формуле крови у половины больных отмечался лимфоцитоз, что отражало реакцию организма на введение вакцины.

Данные миелограммы указывали на изменения лейкопоза в виде снижения индекса гранулоцитов до 0,4 (при норме 0,5—0,6), дисгранулопоза нейтрофилов и увеличение количества моноцитов (у 14,3%). Кроме того, в миелограмме отмечалось повышение процентного содержания лимфоцитов (у 28,5%), что являлось реакцией костного мозга на внедрение в организм вирусного агента. У части больных (42,8%) с развившейся постгеморрагической анемией отмечалось раздражение эритроидного ростка. Мегакариоцитарный росток в миелограмме наших больных был раздражен и представлен в основном молодыми «синими» формами, со слабой отшнуровкой. Уровень мегакариоцитов был в пределах нормы (0,1—0,2%), что соответствовало течению ИТП.

При исследовании тромбоцитассоциированных АТ у 91,7% больных было выявлено повышение их уровня в среднем до 580% ( $1,27 \text{ нг}/10^6$  клеток), указывающее на иммунный характер заболевания.

Кроме того, нами проводилось исследование клеточного и гуморального иммунитета, а также специфического иммунитета. У обследованных детей в иммунном статусе были выявлены следующие изменения — повышение С3 компонента комплемента и увеличение НК-клеток (нормальные киллеры — индекс CD3/CD16), что было обусловлено внедрением вируса краснухи и воспалительной реакцией организма. У части больных было выявлено снижение индекса CD4/CD8, обусловленное наличием аутоиммунного заболевания, каким является ИТП, а также сопутствующей кортикостероидной терапией. У 3 больных с наличием признаков атопического дерматита отмечалось повышение уровня общего IgE (более чем в 6 раз от нормы).

При исследовании специфического иммунитета у всех больных при поступлении в стационар были выявлены положительные титры «краснушных» Ig M (в среднем 3,49 IU/ml) и IgG (в среднем 124,5 IU/ml), что соответствовало срокам иммунного ответа организма на введение вакцины против краснухи. Данные проведенного исследования отражены в таблице.

Данные обследования детей, больных ИТП, ассоциированной с введением противокраснушной вакцины, практически полностью совпадали с изменениями у больных ИТП, вызванной самой краснушной инфекцией. Это подтверждает единый механизм воздействия вируса краснухи на организм в целом, и на тромбоциты в частности, независимо от того, каким

Таблица

**Характеристика детей с ИТП, ассоциированной с противокраснушной прививкой**

Показатели	Обследованные дети											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Возраст на момент вакцинации, годы	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,7	1,10	1,11	2,8	6	14
Сроки возникновения ИТП после вакцинации, дни	18	7	30	8	14	5	14	18	14	20	16	14
Кровотечения из слизистых оболочек	+	—	—	—	+	+	+	+	—	+	—	+
Hb, г/л	88	125	125	132	88	108	118	110	113	97	112	111
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	3,29	4,89	3,9	4,1	3,45	4,22	4,67	3,91	4,23	3,76	3,63	3,66
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	15,0	10,0	5,0	28,0	5,0	31,0	56,0	5,0	3,0	5,0	6,0	4,0
Антитромбоцитарные АТ, %	373	417	625	130	320	500	300	482	826	228	1140	1630
«Краснушные» IgM/IgG, IU/ml	3,8/ 57,3	7,4/ 84,2	0,33/ 168,5	0,96/ 340,0	3,1/ 60,5	2,73/ 126,7	0,22/ 188,0	2,15/ 123,7	5,42/ 65,73	7,12/ 71,9	6,33/ 72,7	2,27/ 130,6
Лечение	С	С	К	С	ВВИГ	С	С	К	С	ВВИГ	С	К
Исход	В	В	В	В	В	Х	В	В	Х	В	Х	Х

К — кортикостероиды, С — симптоматическая терапия, ВВИГ — внутривенный IgG; В — выздоровление, Х — хронизация.

образом он был внедрен в организм — естественным путем или при вакцинации ребенка против краснухи.

Больные в зависимости от выраженности геморрагического синдрома получали как кортикостероидную, так и симптоматическую терапию, некоторые дети получали внутривенный Ig G (ВВИГ). По характеру терапии больные были распределены на 3 группы.

В 1-ю группу вошло 3 детей, получавших кортикостероидную терапию (преднизолон), что составило 25% от всех больных ИТП, индуцированной вакциной. Доза преднизолона составляла 2—3 мг/кг массы тела, курсом 2—3 недели с постепенным снижением дозы до полной отмены. Положительный эффект с полным купированием геморрагического синдрома и нормализацией уровня тромбоцитов был отмечен нами у 2 из 3 больных.

Во 2-й группе больных, получавших симптоматическую терапию (дицинон, 5%  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота) было 7 детей (58,3%). Полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 4 детей (57,1%).

3-ю, малочисленную из-за дороговизны препарата, группу больных, получавших ВВИГ в курсовой дозе 2 г/кг массы тела, составили 2 пациента, у которых было отмечено полное выздоровление. Подобный положительный эффект терапии в этой группе больных связан с механизмом действия препарата, главным образом, в случае ИТП, с блокадой Fc-рецепторов клеток ретикулоэритроцитарной системы, а также с его противовирусными свойствами. Этим механизмом объясняется быстрое увеличение числа тромбоцитов в течение нескольких часов после инфузии препарата (в среднем через 36 ч).

Анализируя полученные результаты по 3 группам больных, мы пришли к выводу, что и кортикостероидная, и симптоматическая терапия дают практически одинаковый процент выздоровления — в среднем у 60% больных. Интересен тот факт, что у больных ИТП, возникшей после перенесенной краснухи, по нашим данным, более эффективной оказывается кортикостероидная терапия. Так, процент выздоровления среди детей от ИТП, вызванной краснухой, получавших преднизолон, составил 76,5%, тогда как у больных, находившихся на симптоматической терапии, — только в 43,75% случаев. Это, по нашему мнению, может быть объяснено меньшим патогенным воздействием вируса краснухи при вакцинации как непосредственно на тромбоциты, так и на организм в целом, так как вирус в этом случае является ослабленным.

Исходя из полученных результатов, мы пришли к выводу, что препаратом выбора при лечении ИТП, индуцированной вакциной против краснухи, является ВВИГ, однако его высокая стоимость не позволяет его широко использовать в практике. Поэтому этот препарат в настоящее время может быть рекомендован как препарат «скорой помощи» у больных ИТП с угрожающими жизни состояниями. В остальных случаях выбор метода терапии зависит от общего

состояния больного и выраженности геморрагического синдрома. Кортикостероидную терапию целесообразно проводить больным с вариантом «влажной пурпуры» при тяжелом соматическом состоянии, когда необходимо достигнуть относительно быстрого гемостаза. Остальным больным при варианте «сухой пурпуры», даже с выраженным кожным геморрагическим синдромом, рекомендуется выжидательная тактика с назначением симптоматической терапии.

### Выводы

1. В период роста заболеваемости краснухой среди детского населения одним из тяжелых, значительно участвовавших в последнее время, осложнением является ИТП. Единственным методом профилактики является вакцинация против краснухи. Вакциноиндуцированная ИТП хотя и встречается после иммунизации краснушной вакциной, но значительно реже, чем после самой краснухи.

2. Все случаи ИТП, возникшей как осложнение после введения противокраснушной вакцины, в основном связаны с нарушениями общих правил вакцинации, а также с недооценкой анамнестических данных (группы риска по развитию поствакцинальных осложнений). Для предотвращения поствакцинальных осложнений целесообразно включение в общие правила вакцинации исследования клинического анализа крови непосредственно перед предполагаемой вакцинацией. Дети из групп риска должны прививаться моновакцинами.

3. ИТП, вызванная противокраснушной вакциной, развивается в среднем на 5-й день после вакцинации, протекает с выраженным кожным геморрагическим синдромом, у 60% больных имеет место «влажная пурпура», сопровождается выраженной тромбоцитопенией при нормальном уровне мегакарицитов в костном мозге. Изменения в иммунном статусе отражают реакцию на инфекционный процесс, высокие титры тромбоцитоассоциированных АТ — иммунный характер заболевания. Эффективность терапии как кортикостероидной, так и симптоматической, составляет в среднем 60%. Препаратом выбора для лечения является ВВИГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М. П. Вакцинация детей с нарушениями состояния здоровья. Практическое руководство для врачей. — М., 1996. — 78 с.
2. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии. — М., 1977. — 124 с.
3. Лесков В. П., Чередеев А. Н., Горлина Н. К. Клиническая иммунология для врачей. — М., 1997. — 124 с.
4. Мазурин А. В. Тромбоцитопеническая пурпура у детей. — М., 1971. — С. 12—18.
5. Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей. — М., 1990.
6. Таточенко В. К., Озерцовский Н. А. Иммунопрофилактика. — М., 2000. — 170 с.
7. Шабалов Н. П. Патогенез, клиника, дифференциальный диагноз и лечение идиопатической тромбоцитопении.

пенической пурпуры у детей: Автореф, дисс. ... докт. мед. наук. — Л., 1977.

8. *Aurter E., Jonville-Bera A. P., Galy-Eyraud C., Hessel L.* // *Therapie.* — 1996. — Vol. 51, № 6. — P. 677—680.

9. *Chang S. K., Faell D. L., Dougan K., Kobayashi B.* // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 1992. — Vol. 9, № 1. — P. 53—55.

10. *Nieminen U., Peltola H., Syrjala MT., Makiperna A.* // *Acta Paediatr.* — 1993. — Vol. 82, № 3. — P. 267—270.

11. *Vlacha V., Forman E. N., Miron D., Peter G.* // *Pediatrics.* — 1993. — Vol. 97, № 5. — P. 141—144.

12. *Yamamoto T., Kino T., Yagi K., Mijata H.* // *Rinso Ketsueki.* — 1990. — Vol. 37, № 4. — P. 1328—1330.