

Характеристика необычных поствакцинальных осложнений со стороны почек и мочевыводящих путей

(Обзор литературы)

О.О. Магаршак
НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Characteristics of unusual postvaccinal complications in kidneys and urinary tract

O.O. Magarshak

Ключевые слова: вакцины, осложнения, нефропатия, гломерулонефрит, пиелонефрит, взрослые, дети.

Поствакцинальные осложнения стали известны почти одновременно со внедрением в эпидемиологическую практику профилактических прививок [1, 2]. Однако до последнего времени определение истинной частоты поствакцинальных осложнений, в том числе и со стороны мочевыделительной системы, представляет немалые трудности, так как точный учет их отсутствует, а литературные данные весьма противоречивы.

Впервые случай вакцинального нефрита наблюдал, вероятно, Perl в 1893 г. С тех пор в литературе периодически появлялись редкие разрозненные публикации, затрагивающие проблему поражения почек при профилактических прививках, а также в связи с применением вакцин и сывороток для лечения. Эти изменения обозначались различными терминами: «сывороточный нефрит», «поствакцинальный нефрит», «синдром Шварцмана–Санерелли» и др.

К сожалению, в большинстве опубликованных по данной теме статей представлены наблюдения отдельных клинических случаев поствакцинальных нефропатий у взрослых [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] и детей [4, 10, 12]. Сводных статистических данных о частоте поражений почек при применении вакцин и сывороток нет.

В литературе, посвященной вопросу вакцинопрофилактики инфекционных болезней, имеются лишь единичные работы, авторы которых пытались систематизировать сведения о поражениях почек в процессе иммунизации. Так например, N. Ajjan [13] приводит сводные данные о поствакцинальных ренальных осложнениях, документально зафиксированных за период с 1916 по 1984 гг. (табл. 1).

Безусловно интересны в этом аспекте данные о том, что при ретроспективном анализе историй болезни 420 пациентов с ГН, наблюдавшихся в клинике Лондонского института урологии на протяжении 10 лет, лишь в 8 случаях имела место предшествовавшая развитию заболевания вакцинация, причем этиологическая роль прививок в приведенных описаниях не бесспорна [9].

С целью оценки реального риска почечных осложнений после вакцинации французскими учеными было проведено проспективное исследование, в ходе которого изучали патологию мочевыделительной системы при введении ассоциированной дифтерийно-столбнячно-тифо-паратифозной (DT-TAB) вакцины мужчинам, служащим в армии. По результатам предварительного клинико-лабораторного обследования, из

Таблица 1

Поствакцинальные почечные осложнения

Использованные вакцины	Протеинурия	Гематурический нефрит	Транзиторная азурия	Нефротический синдром	Неспецифические	Всего
ДС-ТПВ	44	41	3	3	—	91
ТПВ	—	—	5	—	—	5
ТПВ-холера	—	—	1	—	—	1
Дифтерийный анатоксин	—	4	2	1	—	7
Ослепная в акцина	3	2	—	5	—	10
ДСП	—	1	1	1	—	3
Полиомиелитная вакцина	1	—	—	—	—	1
Неспецифические	—	—	—	—	53	53
Всего	48	48	12	10	53	171

Примечание. ДС-ТПВ – дифтерийно-столбнячно-тифо-паратифозная вакцина; ТПВ – тифо-паратифозная вакцина; ТПВ-холера – тифо-паратифозно-холерная вакцина; ДСП – дифтерийно-столбнячно-полиомиелитная вакцина

Адрес для переписки: 103064, Москва, Малый Казенный переулок, 5-А
Телефон: 917-41-49. Магаршак Ольга Олеговна

исследования исключили лиц с заболеваниями почек. Вакцинацию осуществляли трехкратно с интервалами в 30 и 100 дней. Накануне и через 15 дней после каждого введения вакцинного препарата контролировали анализы мочи (уровень протеинурии и гематурии). Обнаружение любых изменений в анализах мочи служило поводом для госпитализации и углубленного обследования. Среди 817 пациентов, получивших первую дозу DT-TAB вакцины, у 12 была обнаружена протеинурия и у 2 – гематурия. После второй прививки из 678 вакцинированных у 5 зарегистрировали наличие белка и у 3 – эритроцитов в моче. У 1 из 217 привитых после третьего введения вакцины отметили протеинурию. Таким образом, через 15 дней после введения 1712 доз DT-TAB было выявлено 18 случаев (1,1%) протеинурий и 5 случаев (0,3%) гематурии. Ни у одного из 15 госпитализированных солдат не было никаких признаков нефропатий [8].

Аналогичную цель – оценить частоту и степень выраженности ренальных осложнений в процессе вакцинации – преследовали американские медики, проводя длительное многолетнее наблюдение за состоянием мочевыделительной системы у 76 мужчин при иммунизации различными антигенами. В исследовании участвовали волонтеры, у которых по результатам предварительного обследования были исключены предсуществующие заболевания почек. Всем пациентам на протяжении 12–18 лет проводили интенсивную иммунизацию против ряда инфекционных заболеваний, включая ботулизм, туляремию, бруцеллез, сибирскую язву, дифтерию, столбняк, полиомиелит, тиф, натуральную оспу, грипп, пситтакоз, желтую лихорадку, лихорадку Ку и чуму; при этом суммарная доза антигена в среднем составляла 73,5 мл. Из 76 испытуемых у 39 (51%) хотя бы в одном из исследований были нарушены показатели ренальных функций, причем у половины из них были изменены несколько показателей. Наиболее часто регистрировалась протеинурия, было отмечено некоторое снижение азотвыделительной функции почек; имела место диспротеинемия с повышением уровней альфа₂- и бета-глобулинов. Таким образом, по мнению авторов, изменения со стороны мочевыделительной системы в исследуемой группе возникают чаще, чем в общей популяции; а сходство этих нарушений с таковыми при амилоидозе и нефротическом синдроме дает основание предполагать, что они связаны с иммунологическими нарушениями [14].

По данным Клиники прививочных реакций Ленинградского НИИ детских инфекций, из 372 детей, поступивших в стационар по поводу различных вакцинальных осложнений и реакций, у 87 (23,4%) в поствакцинальном периоде были отмечены поражения почек и мочевыделительных путей [15].

Поражения почек могут возникать в связи с применением различных вакцин и сывороток (АКДС, противооспенная вакцина, противокоревая вакцина, антистафилококковая сыворотка и т. д.). Имеются сообщения о развитии ГН с острой почечной недостаточностью на следующий день после второго введения тифо-паратифозной (ТАВ) вакцины [16]; спустя 2 недели после иммунизации пневмококковой вакциной [11].

Чаще и более тяжелые изменения развиваются после применения поливалентных вакцин. В работе

Вата и Михул приведены данные, согласно которым поражения почек (ГН, интерстициальный нефрит) наблюдаются в 42–58% случаев осложнений в связи с применением тифо-паратифозной вакцины.

По свидетельству Е.А. Лакоткиной и М.И. Якобсона, после ассоциированной КДС-вакцинации почти треть всех осложнений составляли почечные. Не менее реактогенной, по мнению авторов, являются вакцина против оспы, почечные осложнения в этом случае отмечались у 47 из 247 детей, что составило 19% всех осложнений и больше половины поствакцинальных нефропатий [15]. У грудных и маленьких детей при введении вакцины против оспы транзиторная протеинурия почти всегда имела место и расценивалась чуть ли не как обычное течение поствакцинального периода, сопровождавшегося температурной реакцией [3].

Клинические проявления поражения почек, обусловленные применением вакцин, отличаются значительным многообразием: преходящий мочевого синдром, реже – воспалительные поражения мочевыводящих путей (типа пиелитов и пиелонефритов) или семиотика острого ГН, чаще протекающего с нефротическим синдромом и быстрым развитием в последующем почечной недостаточности; также возможно развитие поствакцинального гемолитико-уремического синдрома [16, 17, 18]. Изменения почек возникают на фоне других проявлений сывороточной болезни либо изолированно.

Н. Baylon [19] предложил разделить поствакцинальные нефропатии на три типа: ранние, поздние и изолированная протеинурия.

1. Ранние поствакцинальные реакции.

Могут протекать по типу острого гематурического ГН или же олигоанурического нефрита.

а) Острый гематурический ГН обычно развивается в течение нескольких часов после вакцинации, причем особенно быстро после первой инъекции. Начало нефрита внезапное с гипертермией и выраженным болевым синдромом. В половине случаев имеет место макрогематурия, в остальных выявляется микрогематурия; протеинурия составляет 0,5–2 г/л в сутки. Гипертензия и отеки крайне редки, функции почек сохранены. Прогноз, как правило, благоприятный. Положительная динамика вплоть до полного выздоровления наблюдается за несколько дней. Нужно отметить, что после выздоровления рецидивы наблюдаются редко. Однако при повторном введении вакцинного препарата нефропатии приобретали затяжное и рецидивирующее течение.

б) Олигоанурическая нефропатия является следствием коллапса. Азотемия достигает высоких цифр, диурез обычно восстанавливается через неделю, и иногда для выздоровления необходимо проведение гемодиализа.

Эти ранние нефропатии связаны с нарушением почечной гемодинамики и вписываются в картину анафилактического шока.

2. Поздние поствакцинальные реакции.

В этом случае развитие постепенное, начало скрытое, и заболевание выявляется случайно или при систематическом исследовании мочи в поствакцинальном периоде. Протеинурия постоянная, преимущественно больше 1,0 г/сутки и сопровождается микрогематурией, отечным синдромом, артериальной гипертензией

или азотемией. После острой фазы всегда наступает период осложнений, степень которых варьирует от минимальных до формирования хронической почечной недостаточности. В противоположность ранним нефропатиям, значимость поздних далеко неоднозначна. При этом необходимо исключить латентную, предрасполагающую, нераспознанную патологию почек и другие причины развития патологического процесса (например: ангины, пиодермии и др.). В комплексную терапию поздних нефропатий при их длительности до 2 месяцев целесообразно включать иммуносупрессивные препараты.

3. Изолированная протеинурия.

Кроме двух вышеописанных видов нефропатий, имеющих ярко выраженную клиническую картину, существует группа наблюдений, при которых единственным проявлением со стороны почек является изолированная протеинурия, которую зачастую находят спустя много месяцев после вакцинации. Протеинурия носит часто умеренный интермиттирующий характер и ее интерпретация довольно сложна. Только длительное клиническое наблюдение и биопсия почек могут уточнить наши знания по данной проблеме.

Соответственно тому, что существуют различные типы поствакцинальных нефропатий, описанные выше, механизм их развития представляется неоднородным. Основное значение в патогенезе ренальных осложнений, по мнению ряда авторов, имеет аллергический компонент [3, 12, 15, 20]. В пользу данной гипотезы свидетельствуют следующие факты:

– нефропатия чаще наблюдается при повторном введении вакцинного препарата, то есть при повторном контакте с аллергеном;

– существует латентный период, который длится от одной до двух недель после антигенной стимуляции и началом клинических проявлений, это время (1–2 недели), необходимое для выработки определенного количества антител, достаточного для воздействия на органы-мишени, где они вызывают реакцию антиген-антитело;

– как правило, одновременно обнаруживаются и другие осложнения аллергического генеза (вакцинальные сыпи, энцефалитические реакции и т. д.);

– у большинства пациентов отягощен аллергологический анамнез.

Злокачественный нефрит, возникающий в день прививки, вероятно, можно отнести к так называемому анафилактическому нефриту, описанному N. Sarre в 1959 г. Такие поражения почек характеризуются бурным и злокачественным течением.

Геморрагические циститы, отмеченные после коревой вакцинации, возникали по «замедленному» типу реакций, т. е. на 10–21 день после прививки и сочетались с другими проявлениями усиленной общей прививочной реакции (высокой температурой, явлениями менингизма, сыпями), их также, по-видимому, следует включить в группу аллергических осложнений. Это предположение находит подтверждение в работах американских авторов, описавших геморрагические циститы аллергического генеза.

De La Pava и соавт. впервые высказали суждение об аутоиммунной природе поражений почек в процессе иммунизации [21]. Основанием для такого мнения яви-

лось наблюдение над одним больным, у которого после введения поливалентной вакцины развился ГН с острой почечной недостаточностью. При световой микроскопии почечного биоптата обнаружены пролиферативные изменения, а на электронограммах – отложения иммунных комплексов антиген-антитело, аналогичные таковым при ГН. В последующем это нашло подтверждение в работах других авторов. Приведенные данные явились основанием обозначать изменения в почках не как синдромные, а как особую нозологическую форму – сывороточный нефрит. Однако этот вопрос до настоящего времени остается дискуссионным.

Нельзя сбрасывать со счетов и группу почечных поражений, которая сочеталась с интеркуррентными заболеваниями в различное время осложнявшими вакцинальный процесс (пневмонии, респираторные вирусные инфекции, ангины). В данном случае основной причиной нефропатий следует, вероятно, считать интеркуррентную инфекцию, при которой впервые были отмечены изменения в анализах мочи [15].

Нельзя не отметить, что наблюдения поствакцинальных осложнений со стороны почек, опубликованные как в отечественной, так и в зарубежной литературе, относятся, преимущественно, к 50–70-м годам XX века и в большинстве случаев являются лишь констатацией проявлений нефропатий постфактум. Более свежие наблюдения редки, благодаря совершенствованию технологии производства вакцинных препаратов и подходов к иммунизации, выявлению латентной патологии в ходе обследования пациентов перед вакцинацией. С другой стороны, современные диагностические методики позволяют точнее определять этиологические факторы в развитии почечного заболевания. В настоящее время считают, что прививки чаще выступают в роли провоцирующего, а не причинного агента [22].

С учетом того, что частота поствакцинальных нефропатий достоверно не установлена, вероятность их развития не может служить аргументом в пользу отказа от профилактических прививок в популяции в целом.

Литература

1. Бондарев В.Н., Войтинский Е.Я. Профилактика и лечение вакцинальных осложнений у детей. Л.: Медицина, 1972; 176.
2. Сидорова О.М. Поствакцинальные реакции и осложнения // Детские инфекции. К.: Здоровье, 1990; 20: 23–26.
3. Stöckel H. Impfschaden. (Referat). Deutsch-Ges-Pathol. 1972; 56; 98–106.
4. Биктимиров В.В., Сидорук А.М., Полевой С.Л. Отечно-геморрагический синдром в сочетании с поражением ЦНС в виде пронзительного крика у ребенка 2,5 лет после иммунизации вакциной АКДС // Вопросы охраны материнства и детства. 1990; 35; 12: 50.
5. Мельман Н.Я. О поражении почек при применении вакцин и сывороток // Врачебное дело. 1978; 10: 67–69.
6. Bishop W.B., Carlton R.F., Sanders L.L. Diffuse vasculitis and death after hyperimmunization with pertussis vaccine. N. Engl. J. Med. 1966; 274: 616–619.
7. Duplay H., Monnier B., Bracco J., Dellamonica P. Glomerulonephrite aigue associee a un syndrome de M. Fisher apres prevention anti-tetanique. La Nouvelle Presse Medicale. 1980; 9; 5: 315.
8. Giudicelli C.P., Nedelec G., Doulet E. et al. Risque renal des vaccinations. Enquete prospective et etude retrospective. La Nouvelle Presse Medicale. 1983; 12; 25: 1587–1590.
9. Joekes A.M., Gabriel J.R.T., Goggin M.J. Renal disease following prophylactic inoculation. Nephron. 1972; 3; 9: 162–170.
10. Kuzemko J.A. Measles vaccination and the Nephrotic Syndrome BMJ. 1972; 4; 665–666

11. *Vaccine related glomerulonephritis* BMJ. 1993; 306; 6872; 248.
12. *Водкайло Л.В.* К вопросу об осложнениях со стороны почек у детей грудного возраста после введения АКДС-вакцины: Материалы научно-практической конференции. Москва–Фрунзе, 1970; 133–135.
13. *Ajjan N.* Vaccination Pasteur Merieux Serum and Vaccins. 1992; 70–71.
14. *Peeler RN, Kadull PJ, Cluff LE.* Intensive immunization of man. Evaluation of possible adverse consequences. Ann. intern. Med. 1965; 63; 1: 44–57.
15. *Лакоткина ЕА, Якобсон МИ.* Осложнения со стороны почек и мочевыводящих путей при профилактических прививках у детей // Педиатрия. 1971; 4: 37–39.
16. *Jacquot C, Benzaken S, Druet P.* Le risque renal des vaccinations. La Nouvelle Presse Medicale. 1982; 11; 44: 3237–3238.
17. *Папаян АВ, Панков ЕА, Папаян ЛЛ.* Патогенетические механизмы развития гемолитико-уремического синдрома // Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний: Сборник научных трудов. С-П., 1991; 16–27.
18. *Mathieu H, Leclerc F, Habib R, Rouer P.* Etude clinique et histologique de 37 observation de syndrome hemolytique et uremique. Arch. Franc. Ped. 1969; 26; 369–390.
19. *Baylon H, Bernard J.-G.* Les nephropaties post-vaccinales Revue des corps de sante des armees. 1966; 1; 7: 45–54.
20. *Marion J.* Les complications des vaccinations. Therapeutique. 1973; 49; 2: 95–102.
21. *De La Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW.* Fatal glomerulonephritis after receiving horse antihuman cancer serum. Report of three cases. Arch. intern. Med. 1960; 109; 391–399.
22. *Oyri A, Tølbaug R, Skaland K, Vaage L.* Can vaccination harm the kidney? Clin. Nephrol. 1975; 3; 4: 204–205.

Новый подход к лабораторной диагностике нарушений гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии (Обзор литературы)

Н.А. Лисовая

Кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом метрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

New approach to laboratory diagnostics of homeostasis disturbances: the informative abilities of laser correlation spectroscopy in pediatric nephrology

N.A. Lisovaya

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, гомеостаз, заболевания почек – лабораторная диагностика, дети.

Существующий в современной клинической практике набор клинко-лабораторных методов позволяет достаточно строго идентифицировать наличие того или иного патологического процесса в организме. С этой целью используются методы, направленные на идентификацию специфических маркеров. Другими словами, обнаружение конкретного маркера (например, HBs-антигена) само по себе может быть достаточным для диагностики патологического процесса. В то же время нередко оно недостаточно для определения тяжести процесса и прогноза заболевания. Вместе с тем патогенез того или иного заболевания формируется

не столько в зависимости от этиологического фактора, сколько от характера его взаимодействия с теми саногенетическими системами организма, которые, в первую очередь, ответственны за его резистентность к данному патогену. Так, в организме с большим запасом прочности иммунной системы развитие инфекционных процессов является маловероятным, а в организме с высокой емкостью анаболических систем затруднено нарастание катаболических сдвигов.

Известно, что плазма крови играет важную роль в поддержании на определенном уровне жизненных процессов в клетках и тканях организма. Являясь

Адрес для переписки: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии ФУВ
Телефон: 542-96-27