

Трудности дифференциальной диагностики заболеваний поствакцинального периода

Примеры из практики

Е. П. Начарова (aranel@list.ru), С. М. Харит

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», ФМБА России

Резюме

Описаны четыре случая заболеваний у детей, госпитализированных в течение одного месяца после вакцинации живыми вакцинами. Проанализированы трудности дифференциальной диагностики заболеваний на основании клинических симптомов. Дано сравнение системы регистрации таких состояний в Российской Федерации и за рубежом. Показана необходимость изменения системы регистрации нежелательных явлений в поствакцинальном периоде.

Ключевые слова: вакцинация, поствакцинальный период, неблагоприятное событие, серьезное неблагоприятное событие, поствакцинальное осложнение

Difficulties in Differential Diagnosis of Post-Vaccination Period. Practical Examples

E. P. Nacharova (aranel@list.ru), S. M. Kharit

Federal State Budgetary Institution «Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases» Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Described four cases of illness in children hospitalized for one month after vaccination with live vaccines. In all cases the options considered in differential diagnosis between vaccinees reaction; undercurrents infections; separately shown the possibility of development of mumps in post-vaccination period. The difficulties of differential diagnostics of diseases of post-vaccination period were analyzed. The necessity of laboratory examination in such cases to establish the etiological factor. The comparison of the system of registration of such events in the Russian Federation and abroad. The need to change the system of registration of adverse events in post-vaccination period.

Key words: vaccination, post-vaccination period, adverse event, serious adverse event, post-vaccination complication

В настоящее время вакцинопрофилактика рассматривается как ведущий способ предупреждения социально-значимых инфекционных заболеваний человека. Общеизвестным является тот факт, что проведение массовой вакцинации экономически выгодно, способствует снижению числа инфекционных заболеваний, а в исторической перспективе – ликвидации ряда смертельно опасных инфекций, эффективное этиотропное лечение которых до настоящего времени не разработано [1–4].

Вопрос эффективности и безопасности вакцин являются одинаково важными со времен Эдварда Дженера и до настоящего времени. Объективная оценка безопасности представляется весьма трудной из-за сложностей установления причинно-следственной связи между проведением прививки и развитием конкретного заболевания [5, 6], с учетом возможной отсроченности во времени, различий в терминологии в разных странах, не достаточной изученности патогенетических механизмов [7–9].

В настоящее время в международной медицинской практике для регистрации изменений в состоянии здоровья после применения лекарственных

препаратов используют термин «неблагоприятное событие» (НС). НС могут иметь:

- очевидную причинно-следственную связь с использованием препарата;
- возможную связь с применением препарата;
- неопределённую причинно-следственную связь;
- отсутствие связи с использованием препарата. Кроме того, НС могут быть предвиденными и непредвиденными [5, 10].

Неблагоприятные события требуют тщательного мониторинга, стандартизации учёта и терминологии. Ребёнок практически постоянно находится в поствакцинальном периоде и любые заболевания или отклонения в здоровье могут быть отнесены к вакцинации. Эксперты ВОЗ рекомендуют регистрировать все НС, возникающие в течение одного месяца после проведения вакцинации, что позволяет накопить значительный статистический материал и постоянно пересматривать данные о безопасности отдельных вакцин [11, 12]. В нашей стране перечень заболеваний, развившихся в поствакцинальном периоде и требующих регистрации и установления возможной связи с проведенной прививкой регламентирован Постановлением

правительства № 885 от 2 августа 1999 г. [13]. Кроме того, в Российской Федерации, в отличие от многих стран мира, затруднена статистическая оценка связи НС с вакцинацией, рекомендуемая ВОЗ, так как отсутствует статистика фоновых состояний (судороги, аллергия и т.д.).

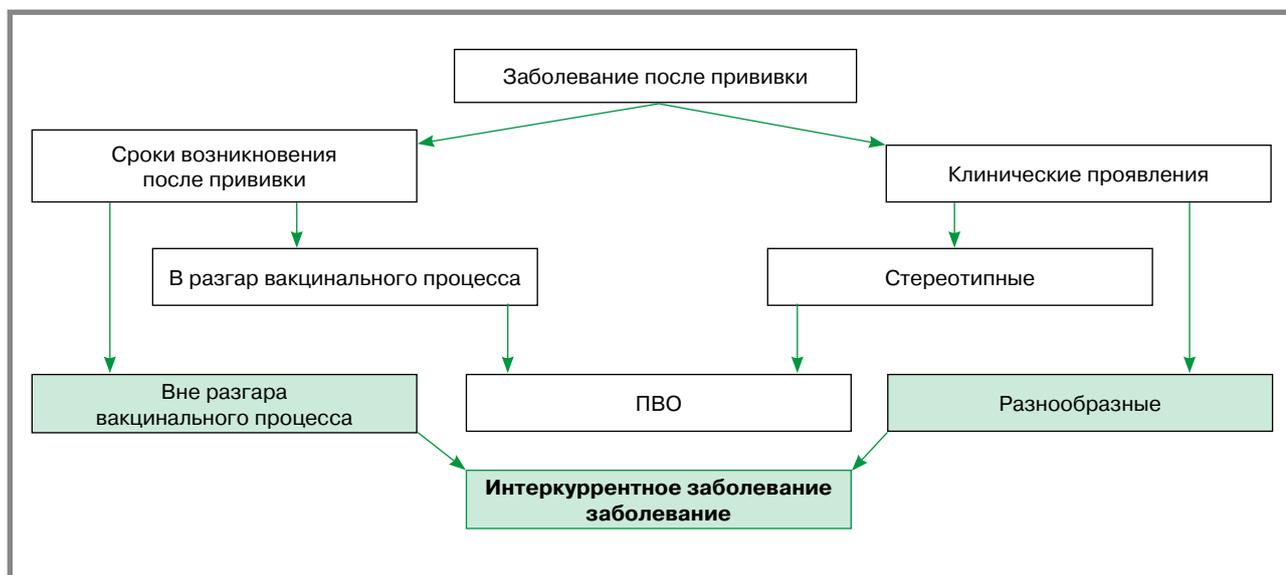
Дифференциальный диагноз у пациентов в поствакцинальном периоде, опирается на клиническую картину и время появления симптомов после вакцинации (рис. 1), но при отсутствии лабораторных критериев, очевидно, что на практике диагностика бывает затруднительна [5]. На сегодняшний день не представляется возможным доказать наличие или отсутствие этиологической связи развития заболевания с введением вакцины. В качестве иллюстрации приводим примеры 4 случаев заболевания, возникшего после введения живых вакцин.

Пример 1. Девочка 1 год 2 месяца (14 месяцев) была вакцинирована дивакциной против кори и паротита (с 00207) и вакциной против краснухи (с 366). Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Период новорожденности – без особенностей. На первом году жизни не болела. Аллергологический анамнез спокойный. Получала планово прививки в соответствии с Календарем прививок. На момент вакцинации дома все были здоровы. Анамнез заболевания: на 22 день после вакцинации отмечено повышение температуры тела до 37,8 °С в течение дня, слизистые выделения из носа и появилась припухлость в области левой околоушной железы. На 23 день после вакцинации с диагнозом «Цитомегаловирусная инфекция? Постпрививочная реакция с явлениями левостороннего паротита» была госпитализирована. При поступлении была осмотрена хирургом диагноз: «Лимфаденит

околоушной. Паротит?». Клинический анализ крови: лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ кл/л; эритроциты – $4,88 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин – 120 г/л; цветовой показатель – 0,75; тромбоциты – 323×10^9 кл/л; лимфоциты – 74%; палочкоядерные – 0%; сегментоядерные – 17%; моноциты – 5%; СОЭ – 3 мм/ч; атипичные мононуклеары – 4. Дополнительных исследований не было проведено, так как родители отказались от дальнейшего обследования и лечения (забрали ребенка из клиники под расписку). С учетом клинико-анамнестических данных, сроков развития заболевания окончательный диагноз врачом приемного покоя был сформулирован как: «Неспецифический паротит».

С одной стороны, развитие паротита на 23 день вакцинации возможно, как проявление нормальной вакцинальной реакции в сроки до 30 дня поствакцинального периода за счет тропности вируса к тканям слюной железы, что описано в литературе [14]. В пользу вакцинальной реакции, кроме срока возникновения симптомов, свидетельствует лимфоцитарный характер изменений в анализе крови, слабо выраженные симптомы интоксикации. С другой стороны, наличие катаральных явлений и лимфаденита, диагностированного хирургом, свидетельствует о возможности интеркуррентной инфекции у привитого (например, цитомегаловирусной инфекции, приведенной в диагнозе направления под вопросом). Для окончательного решения вопроса о наличии связи с вакцинацией необходимым было бы проведение ряда дополнительных исследований: выделение и типирование антигена вируса паротита, серологическое обследование на респираторные вирусы в динамике. По международным стандартам данный случай должен быть зарегистрирован как серьезное нежелательное событие (serious adverse event –

Рисунок 1. Принципы дифференциального диагноза неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде (поствакцинальных осложнений/патологических реакций и интеркуррентных заболеваний) [5]



SAE), связь которого с вакцинацией не доказана (возможная). В условиях нашей системы регистрации данный случай не подлежал регистрации. Такой подход не позволяет оценить частоту подобных реакций при использовании даже одной серии вакцины.

Пример 2. Ребенок 6 лет 6 месяцев (80 месяцев). Была проведена ревакцинация против кори, паротит и краснухи. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы на всех сроках. Предыдущие беременности заканчивались, со слов мамы, медицинскими абортми. Частые респираторные инфекции (более 6 раз в год). В возрасте 3 лет перенес ветряную оспу. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. Анамнез заболевания: на 13 день после вакцинации появился умеренно выраженный катаральный синдром, который сохранялся на протяжении 8 дней. На 20 день вакцинации была отмечена припухлость в области левой слюнной железы. Температура тела не повышалась. Инфекционной или аллергической сыпи не наблюдалось. Затылочные лимфатические узлы не были увеличены, однако отмечено увеличение региональных лимфатических узлов шейной группы – безболезненных, эластичных и подвижных при пальпации. При поступлении в стационар сделан был клинический анализ крови: лейкоциты – $6,5 \times 10^9$ кл/л; эритроциты – $4,68 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин – 136 г/л; цветовой показатель – 0,88; тромбоциты – 272×10^9 кл/л; лимфоциты – 36%; палочкоядерные – 1%; сегментоядерные – 49%; моноцитов – 11%; СОЭ 11 мм/ч; эозинофилов – 3%. Биохимическом анализе крови: а – 1134 Ед/л. При серологическом исследовании образца сыворотки крови были обнаружены иммуноглобулины (Ig) класса М к цитомегаловирусу, а так же классов М и G к вирусу паротита. При исследовании мазка из зева были выделены единичные колонии *S. pneumoniae*. На основании клинико-анамнестического и лабораторных данных был поставлен окончательный диагноз: «Паротитно-вирусная инфекция, среднетяжелое течение». При обследовании не представлялось возможным провести исследования, позволившие бы дифференцировать каким типом вируса паротита вызвано данное заболевание – вакцинным или диким. Однако отсутствие эпидемиологических данных относительно контактов ребенка с больными позволяет предположить наличие возможной связи данного неблагоприятного события с проведенной вакцинацией.

В данном случае необходимо проводить дифференциальный диагноз между тремя состояниями:

1. Поствакцинальный процесс. Наличие IgM к вирусу паротита говорит о том, что иммунный ответ развился как после первичной встречи с антигеном. Вероятнее всего, это связано с практически полной утратой клеток памяти после первичной иммунизации, и появление

клинических симптомов паротита, а также транзиторное увеличение уровня амилазы сыворотки крови могут быть связаны с генерализацией вируса вакцины, что определило развитие клинической вакцинальной реакции в виде паротита. В таком случае катаральные проявления могут быть обусловлены коревым компонентом вакцины.

2. Интеркуррентная инфекция. Длительный катаральный синдром после периода разгара вакцинального процесса, увеличение шейных лимфатических узлов, обнаружение IgM к цитомегаловирусу, некоторый моноцитоз могут трактоваться, как цитомегаловирусная инфекция, при которой возможно и увеличение слюнных желез.

3. Паротитная инфекция. Несмотря на отсутствие данных об эпидемических контактах, длительно сохраняющееся увеличение околоушной железы (что характерно и для цитомегаловирусной инфекции), невозможность проведения вирусологического обследования с вирусовыделением и типированием, диагноз был сформулирован как паротитно-вирусная инфекция (хотя убедительных данных для подтверждения не было). Этот случай свидетельствует о том, что необходимы специфические методы диагностики для определения этиологического фактора. Регистрации этого случая, как связанного с вакцинацией в РФ, в рамках действующих регламентирующих документов, не было.

Работа международных систем регистрации основана на приеме докладов/сообщений о любых подозреваемых неблагоприятных событиях после введения любой вакцины, зарегистрированной и лицензированной для применения на территории страны. Наличие доступной информации о подобных случаях позволяет привлечь внимание специалистов, в том числе, и к качеству той или иной серии препарата.

Пример 3. Девочка 2 года 2 месяца (26 месяцев) была вакцинирована против кори, паротит, краснухи. Из анамнеза жизни известно, что родилась в срок от беременности, протекавшей на фоне токсикоза. Период новорожденности протекал без особенностей. Болеет редко. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. Анамнез заболевания: на 16 день вакцинации резкое повышение температуры тела до 39 °С. Фебрильная лихорадка сохранялась 2 дня. Катаральных явлений не отмечалось. На 18 день поствакцинального периода на фоне фебрильной температуры зарегистрированы клонико-тонические судороги с потерей сознания и остановкой дыхания, в связи с чем была госпитализирована в отделение реанимации и переведена на искусственную вентиляцию легких. При поступлении в стационар был сделан клинический анализ крови: лейкоциты – $7,5 \times 10^9$ кл/л; эритроциты – $3,74 \times 10^{12}$ кл/л;

гемоглобин – 103 г/л; тромбоциты – 337×10^9 кл/л; лимфоциты – 51%; палочкоядерные – 5%; сегментоядерные – 32%; моноциты – 7%; СОЭ – 10 мм/ч, эозинофилов – 4%. При серологическом исследовании образца сыворотки крови были обнаружены IgM к вирусу Эбштейна-Барр, вирусу герпеса человека 6 типа, IgG к вирусу простого герпеса 1 типа, вирусу краснухи и цитомегаловирусу, а так же IgM и IgG к вирусу паротита. При офтальмологическом исследовании поставлен диагноз «внутричерепная гипертензия?». На основании результатов спинномозговой пункции, клинико-анамнестический и лабораторных данных был поставлен диагноз «Серозный менингит». Этиология серозных менингитов в поствакцинальный период паротитной иммунизации может быть различной: гриппозная, аденовирусная, герпесвирусная, энтеровирусная, паротитная, вакциноассоциированная и т. д. При проведении обследования не представлялось возможным провести исследования, позволившие бы дифференцировать каким возбудителем вызвано данное заболевание. Установление этиологического фактора развития менингита позволило бы провести дифференциальный диагноз между интеркуррентной инфекцией, паротитным менингитом или вакцинальным и решить вопрос о том, относится ли вирус паротита, ставший возможной причиной данного заболевания к вакцинному или дикому штамму. В данном случае отсутствие убедительных данных о связи развившегося заболевания с введением вакцины не позволяет абсолютно исключить такой возможности. Наличие антител к вирусам герпеса, в том числе Ig M к вирусу Эбштейна-Барр, говорят о том, что вероятно имела место интеркуррентная инфекция. По международной классификации данное заболевание должно было бы быть зарегистрировано как серьезное нежелательное событие, связь которого с вакцинацией возможна, но не доказана.

Пример 4. Девочка 1 год 2 месяца (14 месяцев) была привита против кори и эпидемического паротит дивакциной (с 00207), против краснухи (с 366). Анамнез жизни: беременность, роды, период новорожденности без особенностей. Нет данных о частых респираторных или аллергических заболеваниях, а так же о контактах с инфекционными больными перед прививкой. Анамнез заболевания: на 24 день после вакцинации была отмечена припухлость в области левой щеки, повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$, слизистые выделения из носа. На 27 день после вакцинации была госпитализирована с диагнозом «Цитомегаловирусная инфекция? Постпрививочная реакция с явлениями левостороннего паротита». При поступлении в клинику была осмотрена хирургом, диагноз: «Околоушной лимфаденит, паротит?». Сделанный при госпитализации клинический анализ крови показал моноцитоз (до 16%). Дополнительных исследований не было проведено, так как родители в приемном покое отказались от дальнейшего обследования

и лечения (забрали ребенка из клиники под расписку). С учетом клинико-анамнестических данных, сроков развития заболевания окончательный диагноз был сформулирован врачом приемного покоя как: «Эпидемический паротит, не осложненный». Так же как и в предыдущих примерах, в данном случае необходимо было бы проведение дифференциального диагноза между тремя состояниями.

1. Поствакцинальный процесс. О возможной связи с вакцинации свидетельствует время появления симптомов, проявление клинических симптомов паротита (припухлость в области левой щеки, мало выраженный катаральный симптом с субфебрильной температурой).
2. Интеркуррентное заболевание. Цитомегаловирусная инфекция была заподозрена еще при направлении ребенка на госпитализацию. Катаральный синдром, субфебрильная температура, увеличение околоушных лимфатических узлов, моноцитоз свидетельствуют в пользу присоединения инфекционного заболевания в поствакцинальном периоде.
3. Паротитная инфекция. Такие клинические симптомы как припухлость в области левой щеки, мало выраженный катаральный симптом и субфебрильная температура, несмотря отсутствие данных об эпидемических контактах не позволяют исключить, что у ребенка эпидемический паротит, не смотря на то, что и убедительных данных для подтверждения нет.

В данном случае еще раз подчеркивается важность использования специфических методов диагностики для определения этиологического фактора. По международным стандартам данный случай должен быть зарегистрирован как серьезное нежелательное событие, связь которого с вакцинацией возможна, но не доказана. В соответствии с действующей в нашей стране системе регистрации было зарегистрировано инфекционное заболевание, без учета поствакцинального периода, и указания наименования и серии используемого вакцинного препарата.

Все четыре описанных случая по международным стандартам должны были быть зарегистрированы как серьезные нежелательные события, связь которого с вакцинацией не доказана. В системе регистрации нашей страны ни один случай не подлежал регистрации. Такой подход не позволяет оценить частоту подобных реакций при использовании даже одной серии вакцины.

Для проведения дифференциального диагноза необходимо выявлять этиологическую причину заболевания. Известно, что большинство заболеваний в поствакцинальном периоде связаны с развитием интеркуррентных инфекций и этот факт необходимо принимать во внимание при диагностике. Учитывая невозможность дифференцировать по клиническим проявлениям легкое течение эпидемического паротита от нормальных

вакцинальных реакций и отсутствие у заболевших сведений о контакте с больными данной инфекцией, для уточнения этиологии заболевания, необходимы дополнительные лабораторные исследования. Для исключения/подтверждения паротитной инфекции необходимо определять наличие вируса паротита и в случае его выявления проводить молекулярно-генетическое типирование для определения принадлежности к дикому или вакцинному штаммам. Это позволит однозначно установить имеется ли связь развившегося состояния с прививкой.

Чрезвычайно важным, на наш взгляд, является тот факт, что двое из четырех детей были привиты одной серией вакцины. Это косвенно может указывать на то, что причиной развития этих неблагоприятных событий могла стать реактогенность вакцинного препарата. Этот факт подчеркивает важность создания на федеральном уровне единой системы регистрации всех неблагоприятных событий, их исследования для получения достоверной и оперативной информации о возможных НС, связанных или не связанных с вакцинацией.

Литература

1. Покровский В. И., Семенов Б. Ф. Вакцинопрофилактика. Итоги XX века и перспективы следующего столетия. ЖМЭИ. 1999; 5: 6–8.
2. Онищенко Г. Г. Иммунопрофилактика как инструмент сохранения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 6: 4–7.
3. Семёнов Б. Ф., Лябис О. И., Михайлова Н. А. Основные этапы развития вакцинологии и вакцинопрофилактики. В кн.: Вакцины и вакцинация: национальное руководство (В. В. Зверев, Б. Ф. Семёнов, Р. М. Хаитов, ред.). – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 18–25.
4. Bobat S., Cunningham A. F. Bacterial infections and vaccines. Adv. Exp. Med. Biol. 2014; 828: 75–98.
5. Лакоткина Е. А., Харит С. М., Черняева Т. В., Брусов Н. К.. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика). В. В. Иванова, ред. Пособие для практического врача. Санкт-Петербургский мед. информационно-аналитический центр. Санкт-Петербург. 2004: 79.
6. Ясинский А. А., Михеева И. В. Безопасность иммунизации. В кн.: Вакцины и вакцинация: национальное руководство (В. В. Зверев, Б. Ф. Семёнов, Р. М. Хаитов, ред.). Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 137–162.
7. Харит С. М., Черняева Т. В., Лакоткина Е. А. Структура заболеваний поствакцинального периода (анализ наблюдений за 40 лет). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 2 (51): 64–69.
8. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10 (10): 612–27.
9. Soriano A., Neshet G., Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? Pharmacol. Res. 2015; 92: 18–22.
10. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. Expert. Rev. Vaccines. 2009; 8 (6): 705–716.
11. Jones P.G., Cowan G., Gravenydyck M. et al. Regulatory requirements for vaccine authorisation. Rev Sci Tech. 2007; 26 (2): 379–393.
12. Le Louët H., Loupi E., Haramburu F. Which pharmacovigilance for vaccines? Therapie. 2007; 62 (3): 241–247.
13. Постановление Правительства РФ №885 от 2 августа 1999 г. Доступно на: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>.
14. Advers events associated with childhood vaccine. Institute of medicine/ National Academy. Press.Washington. DC; 1994: 465.

References

1. Pokrovskij V. I., Semenov B. F. Vaccinoprophylaxis. The results of the 20th century and the prospects for the next century. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 1999; 5: 6–8 (in Russian).
2. Onishchenko G. G. Immunoprophylaxis as an instrument for maintaining public health and increasing longevity. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2004; 6: 4–7 (in Russian).
3. Semyonov B. F., Lyabis O. I., Mihajlova N. A. The main stages of development of vaccinology and vaccine prevention. In: Vакцины i vakcinaciya: nacional'noe rukovodstvo. Ed.: V. V. Zverev, B. F. Semyonov, R. M. Haitov. Moscow: GEHOTAR-Media. 2011: 18–25 (in Russian).
4. Bobat S., Cunningham A. F. Bacterial infections and vaccines. Adv. Exp. Med. Biol. 2014; 828: 75–98.
5. Lakotkina E. A., Harit S. M., Chernyaeva T. V., Brusov N. K. Post-vaccination complications (clinic, diagnosis, treatment, prophylaxis). Ed.: V. V. Ivanova. Posobie dlya prakticheskogo vracha. St. Petersburg med. inform.-analit. centr. St. Petersburg. 2004: 79 (in Russian).
6. Yasinskij A. A., Miheeva I. V. Safety of immunization. In: Vакцины i vakcinaciya: nacional'noe rukovodstvo. Ed.: V. V. Zverev, B. F. Semyonov, R. M. Haitov. Moscow: GEHOTAR-Media. 2011: 137–162 (in Russian).
7. Harit S. M., Chernyaeva T. V., Lakotkina E. A. Structure of postvaccination period diseases (analysis of observations for 40 years). Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2010; 2 (51): 64–69 (in Russian).
8. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10 (10): 612–27.
9. Soriano A., Neshet G., Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? Pharmacol. Res. 2015; 92: 18–22.
10. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. Expert. Rev. Vaccines. 2009; 8 (6): 705–716.
11. Jones P.G., Cowan G., Gravenydyck M. et al. Regulatory requirements for vaccine authorisation. Rev Sci Tech. 2007; 26 (2): 379–393.
12. Le Louët H., Loupi E., Haramburu F. Which pharmacovigilance for vaccines? Therapie. 2007; 62 (3): 241–247.
13. Decree of the Government of the Russian Federation No. 885 of August 2, 1999. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>.
14. Advers events associated with childhood vaccine. Institute of medicine/ National Academy. Press.Washington. DC; 1994: 465.