



На правах рукописи

**МАМАТОВА САБИРАХАН МИРЗАЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОПОЭЗА  
У ДЕТЕЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ  
ПУРПУРОЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ  $\alpha_2$ -ИНТЕРФЕРОНОМ  
И ГОРНЫМ КЛИМАТОМ**

14.00.29 – Гематология и переливание крови

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Барнаул -- 2003 г.

Работа выполнена в Кыргызско-Узбекском Университете Министерства образования и культуры Кыргызской Республики и Кыргызском научном центре гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук  
Маматов Сагынали Мурзаевич

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук  
Айдаров Зиябиддин Абдираимович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор  
Федоров Анатолий Васильевич  
кандидат медицинских наук  
Миллер Виталий Едмундович

**Ведущая организация:**

Гематологический научный центр  
Российской Академии Медицинских  
наук (г.Москва)

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208. 002. 01 при Алтайском государственном медицинском университете (656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина 40)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Алтайского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д.м.н., проф.

Е.И. Буевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Тромбоцитопении (ТП) – это группа заболеваний, характеризующихся снижением числа тромбоцитов в крови менее 150 000 /мкл. Наиболее распространенное и известное заболевание в группе иммунных ТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АИТП) (З.С.Баркаган, 1988; Е.К.Донюш, 1999; Imbach et al., 1995; Freedman, 1998; Medeiros, Buchanan, 2000; Jorge, George, 2002).

Тромбоцитопении являются наиболее часто (40% случаев) причиной геморрагического синдрома в гематологической практике. Ранее диагноз ИТП считался в значительной степени диагнозом исключения других патологий с аналогичной симптоматикой, однако в настоящее время доказано, что ИТП представляет собой классическое аутоиммунное заболевание (В.Г.Савченко, 1982; Eden, Lilleyman, 1992; Nugent, 1999; McMillan, 2000; Sutor et al., 2001).

ИТП характеризуется изолированной тромбоцитопенией (менее 150000 /мкл) при нормальном или повышенном числе мегакариоцитов в костном мозге и присутствием на поверхности тромбоцитов и сыворотке крови больных антитромбоцитарных аутоантител, вызывающих повышенную деструкцию тромбоцитов (Л.Э.Колчина и соавт., 1999; Riberia et al., 1983; Browning, James, 1990; Tamary et al., 1994; Miller et al., 2001).

В тех случаях, когда показано лечение ИТП предполагается рассматривать возможность использования следующих методов лечения: а) глюкокортикоидной терапии, б) внутривенного введения иммуноглобулина, в) комбинированного назначения глюкокортикоидов и иммуноглобулина, г) спленэктомии, д) введение антирезус-D-сыворотки, е) переливания тромбоцитарной массы (И.Н.Бокарев, 1999; George et al., 1996; Blanchette et al., 1994; Adams et al., 2002). Следует иметь в виду, что до настоящего времени ни один из данных способов лечения не имеет серьезного подтверждения его эффективности в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях (И.Н.Бокарев, 1999).

Оправданным считается поиск новых подходов к лечению ИТП. В этом отношении следует указать на использование препаратов интерферона (ИФ) и горного климата. Изучение клинической эффективности модификаторов биологического ответа и, в частности, ИФ – один из самых развивающихся разделов современной онкогематологии (Д.О.Никитин, 1998; Pestka, Meager, 1997; Ryff, 1997). ИФ являются важной частью естественной защитной системы человека и обладают противоопухолевой, иммунорегуляторной и противовирусной активно-

стью. Использование интрона А при хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ХИТП) у больных, рефрактерных к общепринятой терапии, основывается на раннем опыте Proctor и соавт. (1988). Первые результаты, несмотря на всю их парадоксальность, так как ИФ сам оказывает тромбоцитопеническое действие, показали увеличение количества тромбоцитов вплоть до полной нормализации у больных, не отвечавших на другие методы лечения (Т.Ф.Вашенко и соавт., 1999; Н.А.Торубарова и соавт., 1999). Но до сих пор остается открытым вопрос о показаниях, дозах и длительности терапии.

Что касается использования условий высокогорья для лечения гематологических больных, следует указать на многолетние исследования ученых Киргизии (М.М.Миррахимов, А.Р.Раимжанов, 1968-1998), которые доказали эффективность высокогорной климатотерапии у взрослых больных с цитопеническими синдромами. Совершенно не изученным до настоящего исследования оставалась проблема использования горного климата для лечения детей ИТП.

#### **Цель исследования**

Изучить клиническую картину, изменение тромбоцитопоза и иммунологического статуса у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе терапии интерфероном –  $\alpha_2$ , а также оценить эффективность высокогорной климатотерапии в период сорокадневного лечения на перевале Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря)

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клиническую картину у детей ИТП в процессе лечения интерфероном –  $\alpha_2$  и в отдаленном периоде через 3, 6 мес и 1 год исследования.
2. Исследовать особенности гемопоэза и иммунологический статус у больных ИТП в процессе лечения интерфероном –  $\alpha_2$  и в отдаленном периоде через 3, 6 мес и 1 год исследования.
3. Оценить эффект воздействия горного климата на клиническую картину детей ИТП в процессе их лечения в условиях высокогорья.
4. Провести исследование периферической крови и костного мозга у больных ИТП в процессе горноклиматического лечения.
5. На основании полученных данных, дать сравнительную оценку эффективности применения интерферона –  $\alpha_2$  и высокогорной климатотерапии.

#### **Новизна научных исследований**

Впервые получены комплексные данные об изменении клинической картины у больных ИТП в процессе лечения интерфероном –  $\alpha_2$  и высокогорной климатотерапией.

В работе дана клинико-гематологическая характеристика о количественных и качественных изменениях тромбоцитопоза у больных ИТП до- и после назначения интерферона –  $\alpha_2$  и горноклиматического лечения.

Впервые доказана целесообразность назначения интерферона –  $\alpha_2$  и высокогорной климатотерапии у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, особенно в том случае, когда развивается резистентная и хроническая формы заболевания, не поддающиеся лечению общепринятыми лекарственными средствами.

#### **Практическая ценность**

Результаты проведенных исследований обосновывают эффективность применения  $\alpha_2$ -интерферона и горного климата у детей с рефрактерной хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Применены наиболее оптимальные дозы роферона-А, длительность терапии, способствующие достижению без каких либо побочных эффектов хорошей клинико-гематологической компенсации у больных ИТП. Показано, что использование роферона-А является более дешевым по сравнению с внутривенным введением иммуноглобулина, хорошо переносится детьми, это позволяет вести детям активный образ жизни, который невозможен при других методах терапии, учитывая проблемы гемостаза.

Использование горноклиматического лечения оказалось эффективным у всех больных ИТП, даже в том случае, когда спленэктомия дает лишь частичное клинико-гематологическое улучшение или вовсе не приносит никакого эффекта.

#### **Внедрение полученных результатов**

Основные результаты исследования внедрены: в лечебную деятельность Кыргызского научного центра гематологии и отделения гематологии Ошской объединенной областной больницы; в практику высокогорного стационара на пер. Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря) Кыргызского Национального центра кардиологии и терапии; в учебный процесс медицинских факультетов Ошского государственного и Кыргызско-Узбекского университетов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование роферона-А компенсирует заболевание у детей ИТП с хроническим, рефрактерным течением. Полный гематологический ответ во время проведения терапии рофероном-А был достигнут у 17% детей, частичный – у 50%.

2. Нормализация числа тромбоцитов у детей ИТП в процессе назначения роферона-А происходила на фоне снижения уровня антител, ассоциированных с поверхностью тромбоцитов.
3. У больных ИТП горноклиматическое лечение способствует повышению уровня тромбоцитов в периферической крови и, как следствие этого, уменьшению проявлений геморрагического синдрома. Доказательством в пользу данного факта послужило исследование тромбоцитограммы и костного мозга, показавшие качественные сдвиги со стороны тромбоцитов и мегакариоцитов.

#### Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 5 статей и 1 методическая рекомендация.

#### Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на: региональной научно-практической конференции «Наука-высокогорью» (Бишкек, 2-4 ноября 1999 г.), Международной конференции гематологов «Нарушение гемопоэза и окружающая среда» (г.Чолпон-Ата, 27-30 апреля 2000 г.), совместном межкафедральном совещании медицинского факультета Кыргызско-Узбекского университета, ученом совете Кыргызского научного центра гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

#### Объем и структура диссертации

Содержание диссертации изложено на 105 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, одной главы собственных данных, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 8 рисунками в виде диаграмм. Список литературы содержит 56 отечественных и 172 иностранных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Контингент обследованных.** Было обследовано 58 детей, находившихся на лечении в отделении общей терапии Ошской областной детской больницы, в гематологическом отделении Ошской объединенной областной больницы и Кыргызском научном центре гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Исследования проводились на протяжении 1994 – 2001 гг.

Возраст больных колебался от 4 до 16 лет (средний возраст 11,2 года). Среди них 26 мальчиков и 32 девочек.

Больные были распределены следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение больных по полу,  
возрасту и виду получаемого лечения**

Нозология/вид лечения	Пол	2-5 лет	5-12 лет	12 и более лет	Всего
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура / Интерферон $\alpha_2$	Мальчики	1	4	5	10
	Девочки	1	6	7	14
	<b>Всего</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура/высокогорная климатотерапия	Мальчики	3	7	6	16
	Девочки	4	8	6	18
	<b>Всего</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>34</b>

Диагноз всем больным был установлен на основании следующих критериев: наличия геморрагического синдрома различной степени тяжести, снижения числа тромбоцитов менее 60 тыс./мкл в течение 4 – 82 мес (медиана 12 мес) при достаточном или повышенном содержании мегакариоцитов в пунктате костного мозга. У 20 детей число тромбоцитов было меньше или равнялось 20 тыс./мкл. Четверо детей были спленэктомированы открытым доступом. Все дети имели отрицательные анализы на ВИЧ-инфекцию. Повышения антинуклеарного фактора и анти-ДНК в сыворотке крови не отмечалось. У 12 больных тромбоцит-ассоциированные антитела (ТААТ) до начала терапии оказались повышенными в два и более раза.

Из всего числа 58 детей  $\alpha_2$ -ИНФ был назначен 24 больным. В нашем исследовании больные получили препараты роферон-А (Ф.Хоффман-Ля Рош АГ, Базель, Швейцария) согласно рекомендациям Е.К.Донюш и соавт. (1997). Доза препарата зависела от возраста больного: 500 тыс. МЕ/сут детям до 5 лет; 1 млн. МЕ/сут больным от 5 до 12 лет и 2 млн. МЕ/сут детям старше 12 лет.

34 больных в возрасте старше 12 лет получали горноклиматическое лечение на пер.Туя-Ашу (3200 м).

Высокогорная климатотерапия проводилась по методике, разработанной М.М.Миррахимовым, А.Р.Раимжановым (1988). Сразу по приезде в высокогорный стационар детям назначался полупостельный режим. Начиная с 5-7 дня пребывания в клинике, назначались непродолжительные прогулки. На 15-20-й день двигательный режим расширялся и дети выполняли дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, дозиро-

ванные прогулки и участвовали в спортивных играх. Длительность высокогорной климатотерапии на перевале Туя-Ашу составляла 40 дней. После этого повторное обследование проводилось на 40-й день пребывания в горах и в отдаленном периоде исследования (через 3 и 6 месяцев и 1 год) после лечения.

#### **Методы исследования**

Показатели гемопоэза (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, скорость оседания эритроцитов) оценивались общепринятыми методами. Концентрация гемоглобина определялась гемоглобинцианидным методом. Подсчет количества ретикулоцитов проводился по Алексееву Г.А. (1970).

Гемограмма изучалась у всех больных ИТП: до- и после основного курса лечения рофероном-А, а также в первые дни, на 20-й и 40-й день пребывания в условиях высокогорья. Отдаленные результаты оценивались через 3, 6 и 12 месяцев после климатотерапии.

**Исследование костного мозга** включало изучение общей миелограммы с подсчетом количества миелокариоцитов (в сетке Горяева) и мегакариоцитов (в камере Фукса-Розенталя), а также парциальных эритробластограмм, лейко-эритробластического отношения, индекса созревания эритрокариоцитов (И.А.Кассирский, Г.А.Алексеев, 1970; А.И.Воробьев, Ю.И.Лорие, 1979).

**Иммунологическое исследование.** Кровь для исследования брали из вены натощак после ночного сна. Определялись абсолютное и относительное количество Т- и В-лимфоцитов (Е-, ЕАС-, ЕМ-РОК), теофиллинчувствительные (Е<sub>тфч</sub>-РОК) и теофиллинрезистентные (Е<sub>тфр</sub>-РОК) субпопуляции; сывороточные иммуноглобулины по Манчини и количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом спектрометрии (А.С.Бадырханова и соавт., 1986; А.Ю.Гриневич и соавт., 1987; Я.В.Чонка и соавт., 1988).

Для выявления антител, ассоциированных с поверхностью тромбоцитов, был использован метод прямого радиоиммунологического анализа (А.И.Кузнецов и соавт., 1991; 1992).

**Статистическая обработка результатов.** Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью  $t$  - критерия Стьюдента, непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова и с применением таких статистик многомерных распределений как расстояние Махаланобиса и тест Хаттелинга. Информативность признаков для дискриминации различных классов клеток определялось по величине критерия Genehi-Mogi и информативной мере Кульбаха. При многомерной оценке использовались методы дискриминантного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Эффективность использования $\alpha_2$ -интерферона у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Нами проведен анализ клинико-лабораторных исследований гемопоэза у 24 детей ИТП, получавших лечение  $\alpha_2$ -ИНФ (роферон – А), среди которых девочки составили 14 человек (58%), мальчики – 10 чел. (42%). Возраст детей колебался от 5 до 15 лет, причем большую часть (65%) составили больные в возрасте от 10 и выше лет. При выборе дозы препарата придерживались рекомендации Е.К.Донюш и соавт. (1997), которая зависела от возраста больного: 500 тыс. МЕ/сут детям до 5 лет; 1 млн. МЕ/сут больным от 6 до 12 лет и 2 млн. МЕ/сут детям 13 лет и старше. Роферон-А назначался в вышеуказанных дозах посредством подкожной или внутримышечной инъекции 3 раза в неделю в течение 3 мес.

Из числа обследуемых пациентов развитие болезни связывали с перенесенным гриппом 5 детей, ангиной – 2 чел., переохлаждением – 3 чел. Среди предшествовавших острому началу ИТП факторов у 4 детей встречались острые инфекции, как краснуха и ветряная оспа, а у остальных обследуемых причина возникновения остается неизвестной.

У всех больных до применения интерферона- $\alpha$  использовались те или иные методы медикаментозной терапии (преднизолон, гемостатические и сосудукрепляющие препараты, плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин) которые оказали временную эффективность.

Проявления геморрагического синдрома, которые наиболее часто встречались у наших больных, обнаружены у всех больных. Кровопотехи были зарегистрированы у 22 чел. (91%), петехии – у 18 чел. (75%), носовые кровотечения – у 11 чел. (45%), а кровотечения из десен у 16 чел. (66%). Анемический синдром выявлен у 14 детей (58%) (рис. 1).

Улучшение состояния больных в процессе лечения начиналось уже со 2-й недели лечения (рис. 2). После окончания основного курса лечения геморрагический синдром отмечался только у 4 (11,7%) детей. Однако при положительной динамике геморрагического синдрома, проявления анемического синдрома сохранялись на том же уровне.

Последующее наблюдение в течение года за детьми, получивших лечение рофероном-А показало, что проявления геморрагического синдрома встречались у 3 (8,8%) детей в виде единичных петехиальных высыпаний и кровоподтеков, кровотечений не наблюдалось, а анемический синдром был полностью купирован.

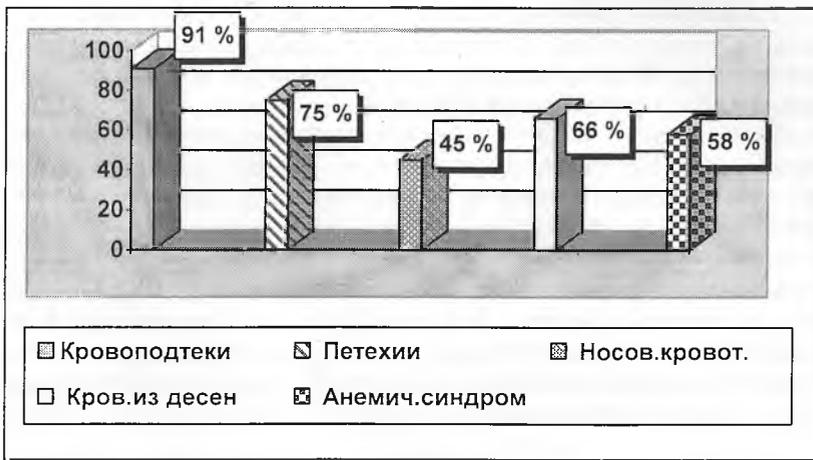


Рис. 1. Геморрагический и анемический синдром у детей ИТП до начала лечения

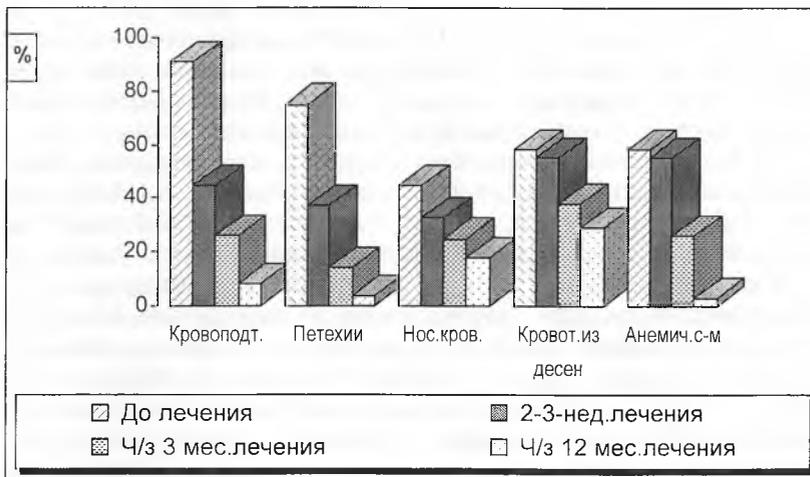


Рис. 2. Динамика геморрагического и анемического синдромов у больных ИТП в процессе лечения рофероном-А

Фоновое число тромбоцитов у детей ИТП варьировало от 11,8 до 38,6 тыс./мкл и в среднем составило  $24,5 \pm 2,49$  тыс./мкл. При этом почти у половины больных данный показатель был ниже критической цифры, составляя в среднем  $18,3 \pm 0,92$  тыс./мкл.

Подъем количества тромбоцитов начинался со 2-й недели назначения роферона-А, который составил в среднем 126 тыс./мкл, с колебаниями от 19,1 до 210,3 тыс./мкл (табл. 2). К концу срока лечения наблюдалось дальнейшее увеличение числа тромбоцитов. У 3 детей количество тромбоцитов достоверно не увеличилось. Исследование через 6 и 12 мес. после лечения зарегистрировало уменьшение среднего числа тромбоцитов, но их количество оставалось достоверно высоким, по сравнению с фоновыми показателями.

Для выявления антител, ассоциированных с поверхностью тромбоцитов, проведено радиоиммунологическое исследование 12 больным ИТП. До начала терапии у 10 (83%) из них уровень антитромбоцитарных антител составил в среднем  $4,48 \pm 0,62$  нг на  $10^6$  тромбоцитов, превышая нормальные значения в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ), у 2 больных – в среднем  $2,2 \pm 0,02$  нг на  $10^6$  тромбоцитов, что превысило норму в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Повторное определение антитромбоцитарных антител проведено 11 пациентам, успешно ответившим на основной курс лечения, т.е. после окончания последнего введения препарата. Как свидетельствует рисунок 3, количество тромбоцит-ассоциированных антител (ТААТ) достоверно уменьшилось после лечения.

При сравнении показателей до лечения у 5 пациентов уровень ТААТ соответствовал норме, у 6 детей был снижен в 2,6 раза и у остальных – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование показало, что у всех наблюдаемых детей тромбоцитопения была ассоциирована с высоким уровнем антитромбоцитарных антител, а повышение числа тромбоцитов в процессе лечения прямо коррелировало ( $r = 0,362$ ,  $p < 0,002$ ) со снижением уровня тромбоцитассоциированных антител ( $r = 0,510$ ,  $p < 0,002$ ).

В процессе лечения детей ИТП рофероном-А, показатели иммунологического статуса не претерпели каких-либо изменений. На основании чего предположили, что ИНФ- $\alpha_2$  не оказывает прямого действия на клеточный иммунитет, что полностью согласуется с данными других авторов (S.Proctor, 1996 и др.).

Оценка результатов лечения в наших исследованиях показало, что гематологический полный ответ зарегистрирован у 4 (16%) детей ИТП,

частичный – у 12 (50%), не ответили на лечение 6 (25%) детей и у 2 (8%) детей достигнут поздний ответ (рис. 4).

У 4 больных был достигнут полный гематологический ответ на однократный курс лечения рофероном-А. Из них: у 2-х детей ремиссия сохранялась 21 мес, и у 2-х – 14 месяцев. У детей с поздним ответом (2) длительность ремиссии составляла 12 мес при колебании количества тромбоцитов от 85 до 160 тыс./мкл.

Таблица 2

Динамика уровня тромбоцитов у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе лечения  $\alpha_2$  – интерфероном

№ пациента	Количество тромбоцитов тыс. / мкл				
	До лечения	Максимум во время лечения	К концу лечения (ч/з 3 мес)	Через 6 мес. после лечения	Через 12 мес. после лечения
1.	12,1	39,2 *	45,2	40,5	34,4
2.	19,8	25,4 *	32,6	24,2	22,5
3.	14,3	44,5 *	48,6	39,6	41,2
4.	16,2	72,8 *	92,1	68,4	60,2
5.	15,1	19,1	18,4	20,2	19,8
6.	11,8	28,2 *	36,4	25,8	22,4
7.	22,7	132,4 *	176,8	108,4	124,6
8.	17,3	148,6 *	174,0	116,2	108,2
9.	26,3	82,1 *	92,8	48,2	44,6
10.	13,7	32,2 *	38,2	31,2	31,6
11.	19,9	46,8 *	62,8	39,4	38,4
12.	22,5	182,2 *	198,2	172,3	154,6
13.	18,2	26,2 *	52,4	21,6	20,8
14.	17,4	34,4 *	41,2	28,6	32,4
15.	32,6	33,1	31,1	246,8	25,4
16.	28,4	210,3 *	244,2	181,2	162,6
17.	34,8	72,4 *	74,2	56,2	68,4
18.	18,0	58,2 *	62,4	41,0	36,1
19.	25,2	44,8 *	79,8	35,6	42,4
20.	29,2	35,1 *	64,2	31,2	28,2
21.	34,6	36,3	35,8	32,2	36,1
22.	31,2	54,8 *	90,4	46,4	44,8
23.	38,6	82,0 *	106,4	65,2	52,8
24.	21,2	189,4 *	232,2	168,4	184,2

Примечание: \* – достоверно по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ )

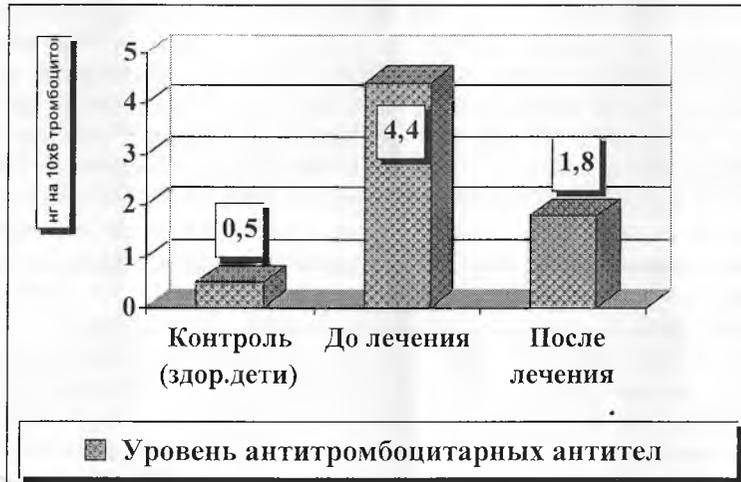


Рис. 3. Изменение количества тромбоцитассоциированных антител у больных ИТП в процессе лечения роферном-А

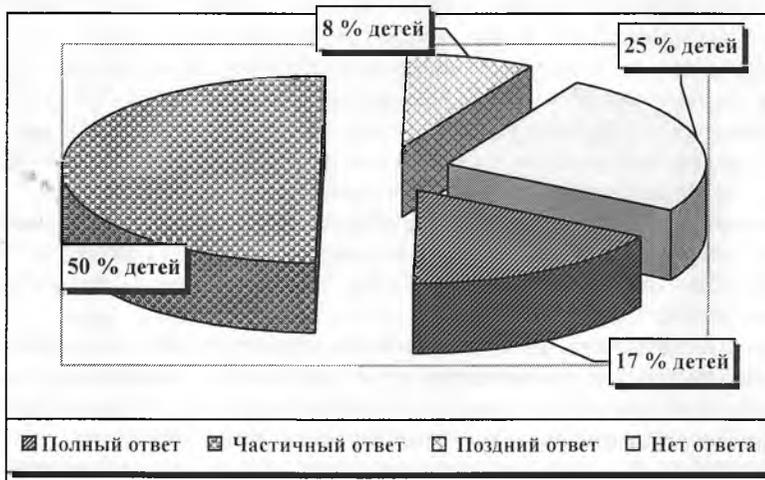


Рис. 4. Оценка эффективности роферона-А у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Частичный гематологический ответ в нашем исследовании зарегистрирован у 12 больных с ИТП. Из числа этих больных, у 5 детей частичная ремиссия сохранялась без поддерживающего лечения в течение 14 месяцев. Число тромбоцитов у них колебалось от 40 до 80 тыс./мкл.

У 6 детей ИТП достичь ремиссии в процессе лечения  $\alpha_2$ -интерфероном не удалось. У 5 из них количество тромбоцитов в процессе лечения превышало критический уровень менее чем на 15 тыс./мкл и отнести их к какой-либо ремиссии их не удалось. Несмотря на неэффективность препарата 2-м детям были назначены поддерживающие дозы препарата в течение 1 месяца, но успех не был достигнут. У 1 ребенка не зарегистрировано сдвига со стороны количества тромбоцитов.

Побочные эффекты в период назначения роферона-А были отмечены у 11 больных (46%). Из числа этих больных у 10 (98%) отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр после первого введения препарата, у 1 (9%) – повышение температуры сопровождалось ознобом. 3-х детей (27%) беспокоили головные боли, у 1 (9%) – боли в мышцах и у 1 (9%) боли в суставах во время проведения курса. Вышеперечисленные побочные явления не требовали отмены препарата и легко устранялись путем однократного назначения жаропонижающих средств и анальгетиков.

#### **Эффективность использования высокогорной климатотерапии у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой**

Нами проведен анализ клинико-лабораторных исследований гемопоза 34 больных ИТП, прошедших горноклиматическое лечение на пер.Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря), среди которых 18 (53%) составили девочки и 16 (47%) – мальчики в возрасте от 5 до 16 лет. Большую часть (65%) составили дети в возрасте от 10 до 16 лет. Длительность заболевания составляла у 5 детей (14%) до 1 года, в том числе: у 1-го (3%) – 8 месяцев, у 2-х (5,8%) – 11 месяцев, 2-х (6%) – 12 месяцев; у 16 детей (47%) – от 1 до 2-х лет, у 11 (32%) – от 3 до 4 лет и у 2 чел. (6%) – от 5 и выше лет.

Следует отметить, что у всех больных до поступления на горноклиматическое лечение применялись различные методы медикаментозной терапии, которые оказали временную эффективность. У 4 больных была произведена спленэктомия до начала лечения горным климатом.

В таблице №3 дана характеристика основных жалоб и объективных данных больных ИТП, леченых горным климатом. Проявления геморрагического синдрома, которые наиболее часто встречались у наших больных, обнаружены у 28 больных (82%), в том числе: кровоподтеки – у 22 чел. (64%), петехии – у 12 чел. (34%), носовые кровотечения – у 13 чел.

(38%) и десневые у 20 чел. (58%). Анемический синдром выявлен у 20 больных (58%).

У большинства детей (85%) в первые дни пребывания в высокогорном стационаре Туя-Ашу (3200 м н.у.м.) отмечались признаки высотной болезни (головные боли, головокружение, одышка, сердцебиение при незначительной физической нагрузке), которые, как правило, при соблюдении строгого режима покоя, проходили в течение первой недели.

Таблица 3

**Частота основных жалоб и объективных признаков у больных ИТП**

Признаки	Кол-во больных с данными признаками	%
Носовые кровотечения	13	38
Десневые кровотечения	20	58
Петехии	12	35
Кровоподтеки на теле (спонтанные и после ушибов)	22	64
Бледность кожи и слизистых оболочек	20	58
Селезенка сохранена	30	88
Селезенка удалена	4	12

В первые дни высокогорной климатотерапии у 6 детей (17%) отмечалось усиление геморрагического синдрома, в связи с чем им были назначены гормональные, кровоостанавливающие и сосудукрепляющие препараты. 16-ти больным (47%) с менее выраженными проявлениями геморрагического синдрома не применялись стероидные гормоны. Остальные дети с незначительными геморрагическими проявлениями не получали никакой медикаментозной терапии.

Улучшение состояния в горах начиналось со 2-й декады пребывания в условиях высокогорья. Так, если до высокогорной климатотерапии выраженные носовые кровотечения были отмечены у 38% больных, десневые – у 58% детей, то на 20-й день лечения их частота снизилась соответственно на 10% и 17%. Частота петехий и кровоподтеков на теле уменьшились почти в 3 раза. Исчезли проявления анемического синдрома, так значительно реже отмечались общая слабость и быстрая утомляемость, почти не беспокоили головные боли и головокружение. У 1/3 больных сохранялась незначительная бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Заметные сдвиги в состоянии больных наступали к концу пребывания в горах. К 40-му дню высокогорного лечения геморрагический син-

дром отмечался у 7 детей (20%), в том числе: кровоподтеки – у 4 чел. (12%), петехии – у 3 чел. (9%), носовые кровотечения – у 1 чел. (3%) и кровотечения из десен – у 5 чел. (15%). В течение 12-ти месячного наблюдения после лечения в условиях высокогорья проявления геморрагического и анемического синдромов особых изменений в худшую сторону не претерпели. Геморрагический синдром отмечен в виде единичных петехиальных высыпаний и кровоподтеков. Анемический синдром сохранялся у 17,6% детей.

Количество тромбоцитов в среднем составило  $28,2 \pm 3,26$  тыс./мкл, при этом у 2-х детей этот показатель был ниже критической цифры – 16,2 и 19,8 тыс./мкл (рис. 5).

С первых дней высокогорной адаптации число тромбоцитов стало увеличиваться и к 20-му дню их количество возросло на 82% ( $p < 0,05$ ), а на 40-й день лечения высокогорьем – в 3,5 раза (составляя в среднем  $98,7 \pm 3,51$  тыс./мкл). После спуска в г.Бишкек у 8 детей (23,5%) число тромбоцитов составляло от 20,0 до 50,0 тыс./мкл., у 14 чел. (41,1%) – от 51,0 до 70,0 тыс./мкл, у 7 чел. (20,5%) – от 71,0 до 100,0 тыс./мкл и у остальных 5 (15%) детей с ИТП уровень тромбоцитов превышало 101,0 тыс./мкл.

В последующие сроки наблюдения (6-12 мес.) после высокогорной климатотерапии количество тромбоцитов падало, но данное снижение было незначительным.

Интересным фактом явилось то, что сдвиги со стороны тромбоцитов у обследуемых больных зависели от наличия селезенки. Так, при одинаковом исходном уровне тромбоцитов, по разному выглядела реакция больных на высокогорную гипоксию. К 40-му дню лечения горным климатом увеличение числа тромбоцитов было примерно одинаковым ( $97,2 \pm 3,26$  тыс./мкл и  $95,1 \pm 4,04$  тыс./мкл). После спуска у больных с сохраненной селезенкой количество тромбоцитов оставалось высоким ( $68,1 \pm 2,91$  тыс./мкл), тогда как у спленэктомированных уровень тромбоцитов был значительно ниже и составил всего  $42,2 \pm 2,91$  тыс./мкл ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после горноклиматического лечения уровень тромбоцитов сохранялся стабильно. Необходимо отметить, что у 4 больных даже без достоверного увеличения числа тромбоцитов был выявлен заметный клинический эффект.

У наших больных ИТП для изучения процентного содержания различных форм тромбоцитов, проведено исследование тромбоцитограммы (рис. 6). В процессе горноклиматического лечения выявлено увеличение числа нормальных кровяных пластинок в 1,5 раза, форм раздражения – в



Рис. 5. Изменение уровня тромбоцитов у детей ИТП в процессе горноклиматического лечения

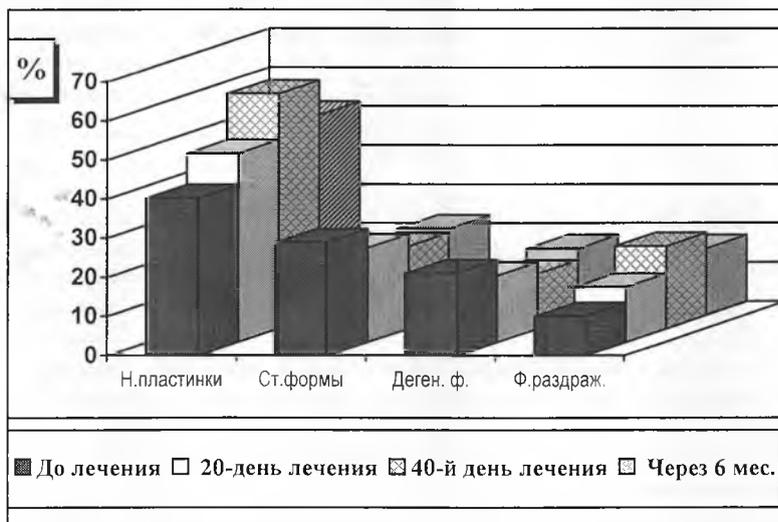


Рис. 6. Тромбоцитограмма больных ИТП в процессе высокогорной климатотерапии

2,1 раза. Количество старых и дегенеративных форм, как видно из рисунка, наоборот уменьшилось на 30% и 25% соответственно ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о положительных сдвигах со стороны тромбоцитогаммы. Через 6 месяцев эти сдвиги также были достоверными.

Изучение динамики количества мегакариоцитов костного мозга у 14 обследованных детей показало, что у 2-х детей мегакариоциты отсутствовали, у 5 чел. они оказались в пределах нормы, у остальных 7 больных колебались от 61,2 до  $214,0 \times 10^9/\text{л}$ , составляя в среднем  $69,05 \pm 17,08 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 4). Такая гиперплазия мегакариоцитов является патогномичным признаком ИТП (Л.И.Идельсон, 1985; О.К.Гаврилов, Н.С.Турбина, 1987; З.С.Баркаган, 1988). В конце высокогорной климатотерапии, как свидетельствует таблица, количество мегакариоцитов костного мозга исследовано у 10 детей. Число мегакариоцитов у двух детей превысило фоновый уровень соответственно в 1,8 и 1,2 раза. У остальных больных их количество снизилось от 1,9 до 6,1 раз (в среднем составляя 3,6 раза). Данное обстоятельство указывает на благоприятное влияние условий высокогорья на течение ИТП.

**Таблица 4**

**Изменение количества мегакариоцитов костного мозга  
у больных ИТП в процессе горноклиматического лечения**

Ф.И.О.	Исходные величины (г.Бишкек, 760 м)	40-й день лечения (пер.Туя-Ашу, 3200 м)
Р-в А.	0	---
В-а С.	0	---
Ч-в А.	12,4	---
Т-в Т.	19,2	3,1
М-ва Ф.	49,0	11,2
М-в Р.	53,1	98,0
Ф-ва И.	55,4	26,0
П-а В.	61,2	14,2
Г-н Е.	78,2	19,4
М-в Т.	93,2	115,2
Б-ва Ч.	127,0	53,2
С-в Т.	135,0	42,0
Е-в А.	214,0	74,0
M±m	69,05 ± 17,08	35,1 ± 10,83 *

Примечание: \* – достоверно по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Указанные сдвиги со стороны гигантоклеточных элементов костного мозга подтверждаются изменениями картины парциальной мегакариоцитогаммы у обследованных детей с ИТП. В условиях предгорья выявлен сдвиг мегакариоцитогаммы влево за счет преобладания молодых клеток мегакариоцитарного ростка костного мозга. Под влиянием условий высокогорья увеличилось число оксифильных мегакариоцитов, что свидетельствует об улучшении процессов созревания гигантских клеток костного мозга.

Таким образом, в процессе горноклиматического лечения у больных детей ИТП отмечается улучшение клинической симптоматики, повышение уровня тромбоцитов в периферической крови, что подтверждается исследованием мегакариоцитопоза и тромбоцитогаммы, положительная динамика которой сохраняется и в отдаленном периоде.

Полученные результаты показывают, что на высокогорную климатотерапию положительно ответили 85% больных ИТП. Анализ качества ответа свидетельствует, что из 34 больных у 17 (50%) была получена полная или частичная ремиссия, а у 11 (32%) ответ на лечение можно было расценить как клинико-гематологическое улучшение. Из 6 больных, не ответивших на лечение, у 5-ти сохранялась потребность в гормональной терапии в течение года. Эти пациенты получили повторное горноклиматическое лечение, в результате которого у 4 из них развилась частичная ремиссия, а у 1 больного – стойкое клинико-гематологическое улучшение.

## В Ы В О Д Ы

1. Использование роферона – А у детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой способствовало значительному увеличению количества тромбоцитов в периферической крови и, как следствие, полному или частичному купированию геморрагического синдрома.
2. У большинства обследуемых детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой выявленная тромбоцитопения была ассоциирована с высоким уровнем антитромбоцитарных антител. В процессе лечения рофероном-А наряду с повышением числа тромбоцитов происходило снижение уровня тромбоцит-ассоциированных антител.
3. Горноклиматическое лечение способствовало повышению уровня тромбоцитов и уменьшению проявлений геморрагического синдрома у детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической

пурпурой, что наглядно подтвердилось исследованием тромбоцитограммы.

4. Однократные и повторные курсы высокогорной климатотерапии вызвали длительную и стойкую ремиссию заболевания у большинства детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, в том числе у больных после неэффективной спленэктомии.
5. В сравнительном аспекте, как назначение роферона А, так и применение высокогорной климатотерапии показали достаточно высокую эффективность у детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, позволяющую продлить ремиссию заболевания и отсрочить операцию спленэктомии, которая является нежелательной в детском возрасте.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Препарат  $\alpha_2$ -интерферона – роферон-А является ценным препаратом в лечении детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, который позволяет улучшить течение, удлинить продолжительность ремиссии заболевания и отсрочить операцию спленэктомии.
2. При использовании роферона-А предлагается следующая дозировка препарата, в зависимости от возраста ребенка: 500 тыс. МЕ/сут детям до 5 лет; 1 млн. МЕ/сут детям от 5 до 12 лет и 2 млн. МЕ/сут детям старше 12 лет.
3. Целесообразно использовать высокогорную климатотерапию как один из методов лечения больных детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, которая также позволяет улучшить течение, вызвать ремиссию заболевания и отсрочить оперативное вмешательство.
4. При рецидиве заболевания показаны повторные курсы роферона-А, которые по эффективности не уступают основному лечению. При неэффективности однократного пребывания в условиях высокогорья показаны последующие курсы лечения горным климатом.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Эффективность высокогорной климатотерапии у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Проблемы, стратегии и перспективы развития медицины труда в горных регионах. Мат-лы. конф. – Бишкек, 2002. – С.206-211.
2. Вопросы патогенеза и перспективы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Известия ВУЗов. – 2002. – №1-2. – С. 114-118. (Соавт. А.А.Субанов, Х.С.Безезов, А.Р.Раимжанов).
3. Эффективность  $\alpha_2$ -интерферона у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Сборник научных трудов. Лекарства и здоровье населения. – Бишкек, 2002. – С.19-22. (Соавт. А.А.Махмануров, С.М.Маматов).
4. Изменение геморрагического синдрома у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе горноклиматического лечения // Сборник научных трудов. Лекарства и здоровье населения. – Бишкек, 2002. – С.19-22. (Соавт. А.А.Махмануров, С.М.Маматов).
5. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура // Методические рекомендации для студентов и врачей. – Бишкек, 2002. – 22 с. (Соавт. О.А.Джакыпбаев).
6. Эффективность спленэктомии у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – Т.VIII. – Ч. II. 2002 – С. 68-74. (Соавт. А.А.Субанов).

### АННОТАЦИЯ

Диссертации Маматовой С.М. на тему: «Клиническая картина и показатели гемопоэза у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе лечения  $\alpha_2$ -интерфероном и горным климатом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.29 – гематология и переливание крови.

В настоящей работе изучена динамика клинической картины, показатели периферической крови и костного мозга у 58 детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе лечения рофероном А (24 чел) и высокогорной климатотерапией (34 чел).

Наначение роферона-А вызывает достоверное повышение уровня тромбоцитов в периферической крови и как следствие этому уменьшение и исчезновение проявлений геморрагического синдрома. Наряду с увеличением и нормализацией числа тромбоцитов отмечается снижение уровня антитромбоцитарных антител. В процессе проведенного лечения полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 4 (16%) больных, частичная – у 12

(58%), поздний ответ – у 2 (8,3%) и не ответили на лечение 6 (25%) детей. У большинства ответивших на лечение детей ремиссия была достигнута, начиная со второй недели введения препарата, хотя у 2 пациентов отмечен поздний положительный ответ на терапию.

Применение высокогорной климатотерапии у больных ИТП также способствует улучшению клинической симптоматики, повышению уровня тромбоцитов в периферической крови, что подтверждается исследованием тромбоцитограммы и костного мозга. Полученные результаты показали, что на высокогорную климатотерапию положительно ответили 85% больных ИТП. Анализ качества ответа свидетельствует, что из 34 больных у 17 (50%) была получена полная (2 чел.) или частичная (15 чел.) ремиссия, у 11 (32%) ответ на лечение можно было расценить как клиничко-гематологическое улучшение и 6 (17%) больных на лечение не ответили.

На основании проведенных исследований, можно вполне заключить, что применение роферона А и высокогорной климатотерапии у детей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой являются оправданными.

## ANNOTATION

**The dissertation of Mamatova S.M. on the theme: "Clinical picture and hemopoiesis parameters in children with idiopathic thrombocytopenic purpura during treatment with  $\alpha 2$  – interferon and mountain climate" for receive the degree of candidate of medical science 14.00.29 – hematology and hemotransfusion.**

In this study dynamics of clinical picture, parameters of the peripheral blood and bone marrow were examined in children with ITP during treatment with roferon A (24 patients) and high altitude climate therapy (34 patients).

Administration of roferon A causes statistically significant increase of platelet count in the peripheral blood and, as a result, manifestation of hemorrhagic syndrome decrease and disappear. At the same time with augmentation and normalization in platelet number a reduction of antithrombocyte antibody level is found. During treatment complete clinically hematological remission has been achieved in 4 (16%) patients, partial – in 12 (58%), late response – in 21 (8,3%) and absence of response – in 6 (25%) children. Most of patients responded to therapy remission has been achieved after 2 weeks of drug administration, although in 2 patients positive response was observed with delay.

Using of high altitude climate therapy in patients with ITP also promotes improvement of clinical symptoms the increase in platelet count in the peripheral blood that is confirmed by thrombocytogram and examination of bone marrow. Data obtained demonstrate that 85% of patients with ITP have positive response to high altitude climate therapy. Analysis of response quality has revealed that 17 (50%) of 34 patients achieved complete (2 pts) or partial (15 pts) remission, 11 (32%) – clinically hematological improvement and 6 (17%) did not respond to therapy.

Basing on these examinations we conclude that using of roferon A and high altitude climate therapy in children with ITP is expedient.

Подписано в печать 8.05.2003. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Офсетная печать. Объем 1,5 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ 224.

Отпечатано в типографии КРСУ  
720000. Бишкек, Шопокова. 68