

УДК 616.616.16616.2:616.9-097 (575.2) (04)

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

*А.Р. Раимжанов, И.А. Цопова, С.Г. Астапова,  
М.О. Эралиева, А.З. Исмаилова*

Рассматривается высокогорное лечение больных с апластической анемией (АА) и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Показано, что в результате высокогорной климатотерапии у этих больных происходят динамические изменения в гематологических показателях, параметрах гемостаза, иммунитета и клинической картине.

*Ключевые слова:* апластическая анемия; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; высокогорная климатотерапия; цитокины; тромбоциты.

Апластическая анемия (АА) – тяжелое заболевание системы крови, которое возникает в результате повреждения стволовой клетки и влечет за собой глубокое угнетение гемопоэза, но без признаков гемобластоза [1]. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это геморрагический диатез, представляющий собой заболевание аутоиммунной природы, вызываемое антитромбоцитарными антителами [2, 3]. Современные исследования доказали нарушения в иммунной системе в патогенезе АА, констатацией чего является улучшение гемопоэтической функции после иммуносупрессивной терапии [4]. Анемия, прогрессирующий геморрагический синдром, инфекционные осложнения часто являются причинами летального исхода этих больных. Несмотря на то, что уже более

100 лет ведутся активные поиски эффективных методов лечения, летальность от этого заболевания при использовании только общепринятой терапии (гормоны, гемотрансфузии, иммуносупрессивная терапия и др.), продолжает оставаться на высоком уровне [5, 6]. В Кыргызстане с 90-х гг. прошлого века для лечения больных этих нозологий используется высокогорное климатолечение на перевале Туя-Ашу, 3200 метров над уровнем моря [7, 8].

**Материалы и методы.** Было обследовано 27 больных с АА и 32 – с ИТП. Контрольная группа состояла из 16 здоровых людей, сопоставимых с исследуемыми больными по возрасту и полу. Фазы исследования: фон – (г. Бишкек, 760 м над ур. м.), затем 40-й день пребывания в горах (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.). Из гема-

Таблица 1

Клиническая картина у больных АА и ИТП перед подъемом в горы и после 40-дневной высокогорной климатотерапии (пер. Туя-Ашу, 3200 м)

Фон (г. Бишкек, 760 м над ур. м.)			
анемический синдром		геморрагический синдром	
АА	ИТП	АА	ИТП
35	10	35	25
40-дневная высокогорная климатотерапия (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.)			
АА	ИТП	АА	ИТП
12	2	-	-

Таблица 2

Изменение эритропоэтина (ЭПО) в условиях высокогорья

Показатели	ЭПО (mU/мл)		
	фон, г. Бишкек (760 м над ур. м.)	дни высокогорной климатотерапии	
		20-й день	40-й день
Контрольная группа	184,9±5,3	267,9±4,9*	625,8±3,7*
АА (n = 28)	120,8±4,9	200,0±6,1	364,5±2,9*
ИТП (n = 32)	196,7±5,1	248,2±3,4*	548,9±1,8*

Примечание: \* –  $p < 0,001$  в сравнении с фоном.

тологических параметров на ИФА “Sunrise” с использованием иммуноферментных тест-систем “Протеиновый контур” (г. Санкт-Петербург) исследовали эритропоэтин (ЭПО), из показателей иммунитета – интерлейкин-2 (ИЛ-2) фактор некроза опухоли (ФНО). При изучении параметров первичного гемостаза использовали агрегометр “Биола” ([9] для изучения агрегации тромбоцитов и микроскоп “Zeiss” для подсчета количества кровяных пластинок по методу Шитиковой [10].

**Результаты собственных исследований.**

У преобладающего числа больных, проходящих лечение в условиях горного климата, отмечаются проявления анемического и геморрагического синдромов различной степени выраженности, причем геморрагический синдром регистрировался у большинства больных с депрессиями кроветворения (табл. 1).

В связи с этим, значимым нами признается и исследование ЭПО у больных обеих групп (табл. 2). Во время пребывания в высокогорном стационаре ЭПО увеличивается в обеих группах.

У больных обеих групп и в контроле значения ЭПО нарастают в среднем в 3,0 раза. Видимо, достоверное повышение ЭПО является следствием того, что гипоксическая гипоксия – мощный стимулятор эритропоэза.

В высокогорных условиях у больных с депрессиями кроветворения происходит стимуляция иммунных параметров. Определенный в фоновых условиях уровень концентрации продукции ИЛ-2 повышен в контрольной группе по сравнению с больными АА незначительно, а у больных ИТП – в 2,1 раза,  $p < 0,01$  (рис. 1). В процессе высокогорной климатотерапии (ВГКТ) концентрация этого цитокина имеет явную тенденцию к снижению. В начальной стадии адаптации происходило резкое падение уровня ИЛ-2 в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у больных с АА, и не столь значительное – в 1,2 раза

( $p < ,01$ ) – у больных, страдающих ИТП. На 40-й день ВГКТ отмечается незначительное увеличение продукции ИЛ-2 по сравнению с 20-м днем адаптации в обеих группах больных, но по сравнению с фоновыми данными, эти цифры также остаются низкими. Таким образом, наши данные подтверждают, что гипоксия индуцирует синтез противовоспалительных (ИЛ-2) цитокинов, однако динамика уровня этих цитокинов у больных с АА и ИТП различна.

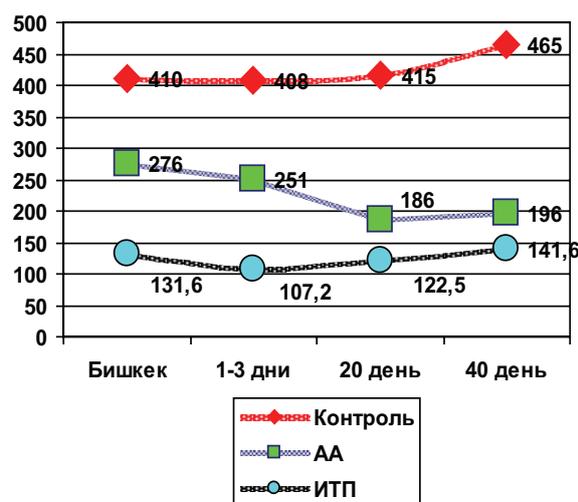


Рис. 1. Динамика спонтанной продукции ИЛ-2 (пкг/мл) в процессе высокогорной адаптации (n = 400–500 пкг/мл)

В начальной стадии адаптации к условиям высокогорья у больных АА наблюдается низкий уровень фактора некроза опухоли (ФНО). На 40-й день адаптации отмечается его подъем в 1,3 раза, тогда как для контрольной группы характерно снижение продукции ФНО (табл. 3). Видимо, гипоксия подавляет спонтанную продукцию ФНО у больных АА, стимулируя все ростки костномозгового кроветворения, что морфологически про-

Таблица 3

Динамика спонтанной продукции ФНО в процессе высокогорной адаптации (N – до 50 пкг/мл)

Группа	Фон (г. Бишкек – 760 м над. ур. м.)	Дни адаптации (пер. Туя-Ашу – 3200 м над. ур. м.)	
		20-й день	40-й день
Контрольная	25,0	17,1*	20,0*
АА (n = 28)	11,83*	9,33**	14,94*
ИТП (n = 32)	60,13**	114,1*	54,28*

Примечание: \* – (p ≤ 0,01) при сравнении внутри групп;  
\*\* – (p ≤ 0,001) по сравнению с контролем.

Таблица 4

Динамика изменений среднего количества тромбоцитов (10<sup>9</sup>/л) у больных ИТП в процессе 40-дневного горноклиматического лечения

Группа	Фон	Дни приема ВГКТ (пер. Туя-Ашу – 3200 м над. ур. м.)	
		20-й день	40-й день
Больные ИТП	28,87±4,34^	49,58±5,69*^	69,28±7,12*^
Больные АА	9,21±5,30^	24,8±4,17*^	31,28±4,47*^
Здоровые	285,94± 7,00	289,18± 12,29	303,76± 7,86*

Примечание: \* – p < 0,05 по отношению к фоновому состоянию;  
^ – p < 0,001 по отношению к контролю.

является увеличением клеточности костного мозга в процессе высокогорной адаптации [8].

У больных ИТП в условиях предгорья (г. Бишкек, 760 м над. ур. м.) уровень спонтанной продукции ФНО превышал показатели контрольной группы в 2,4 раза (p < 0,05). Уже один этот факт заставляет предположить, что в патогенезе ИТП этот цитокин играет меньшую роль. Подобное мнение можно встретить в других исследованиях, посвященных патогенезу ИТП (А.И. Воробьев, 2005). Это подтверждается и динамикой изменения уровня ФНО в процессе адаптации к гипоксии. В условиях 20-дневной гипоксии отмечается максимальная секреция ФНО, а к 40-у дню происходит возврат к исходным показателям.

В купировании геморрагического синдрома основная роль отводится тромбоцитам как основным реализаторам первичного гемостаза. Изучая динамику количества тромбоцитов, мы установили, что у больных АА и ИТП прирост числа кровяных пластинок начинается с 20-го дня лечения в условиях высокогорья (табл. 4).

К концу срока горноклиматического лечения (40-й день) у всех как обследуемых, так и в контрольной группе, регистрируется достовер-

ное увеличение количества кровяных пластинок: АА в 3,4, а у ИТП в 2,4 раза (p < 0,05).

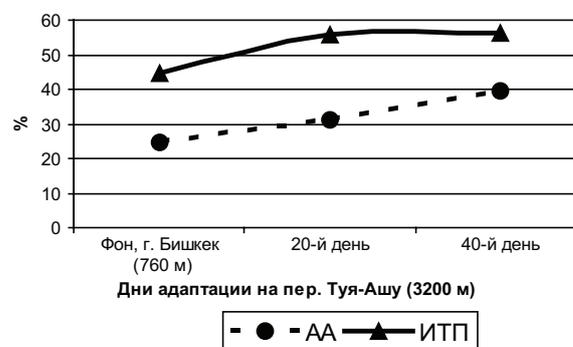


Рис. 2. Динамика адгезии тромбоцитов у больных депрессиями кроветворения при 40-дневном пребывании в условиях высокогорья

Относительно свойств тромбоцитов можно сказать, что в фоновых исследованиях у больных АА адгезия кровяных пластинок составила 23,0 ± 4,34 %. В группе больных с ИТП, где имеется умеренная тромбоцитопения, адгезия была выше – 39,1 ± 3,31 %. Из рис. 2 видно, что

Изменение процента светопропускания суспензии тромбоцитов у больных с депрессиями кроветворения в процессе горноклиматического лечения

Индукторы	Фон (г. Бишкек – 760 м над. ур. м.)			40-й день (пер. Туя-Ашу – 3200 м над. ур. м.)		
	контроль	больные		контроль	больные	
		АА	ИТП		АА	ИТП
АДФ	57,0 ± 1,2	23,4 ± 1,6	30,1 ± 1,6	57,8 ± 2,4*	35,1 ± 1,4*	49,6 ± 1,4*

Примечание: \*р – изменения достоверны по сравнению с исходными данными (р < 0,05).

в течение 40 дней пребывания на высокогорье, адгезивная активность кровяных пластинок стабилизируется. При этом у больных с АА адгезия выросла в 1,6 раз на 40-й день ВГКТ, а у больных ИТП – в 1,3 раза. Отметим, что чем меньше тромбоцитов, тем больше усиливается их адгезивная активность.

Агрегационные свойства тромбоцитов у больных представленной нозологии также претерпели положительные сдвиги за время нахождения больных в условиях высокогорья (табл. 5). Так, если в фоновых условиях (г. Бишкек, 760 м над ур. м.), агрегационная способность тромбоцитов имела критические значения, то при исследованиях агрегации через 40 дней процент светопропускания у больных с АА достоверно увеличился в 1,5 раза по сравнению с контролем (р < 0,05). В группе больных ИТП результаты получились более вдохновляющие – 40-дневное пребывание в условиях высокогорья дало увеличение процента светопропускания с в 1,7 раза (р < 0,05), по сравнению с фоном. В то время как процент светопропускания в контрольной группе остался без изменений.

#### Выводы

1. При 40-дневном высокогорном лечении у больных апластической анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой купируются анемический и геморрагический синдромы.

2. Условия высокогорной гипоксии стимулируют выработку эритропоэтина у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, как и в контрольной группе.

3. На 40-й день пребывания в условиях высокогорья концентрация интерлейкина-6 увеличилась в 1,2 раза у больных изучаемых нозологий по сравнению с фоновыми показателями, при этом продукция фактора некроза опухоли остается в тех же значениях.

4. У больных апластической анемией при высокогорной климатотерапии в 1,6 раза улучшается адгезивная функция тромбоцитов, у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой отмечается увеличение в 1,3 раза. При этом в 1,5 и 1,7 раза повышается процент светопропускания в группах больных соответственно.

#### Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1–2. М., 2002. С. 30–37, 50–53; Т. 1–3. М., 2005. С. 107–114; 302–311.
2. Донуш Е.К. Современное представление об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей // Педиатрия. 1999. № 2. С. 57–61.
3. Kato A. Disorders associated with autoimmune thrombocytopenic purpura // Nippon Rinsho. 2003. Vol. 61. P. 604–608.
4. Lok S., Kaushansky K., Holly R. et al. Cloning and sequencing and stimulation of platelet production in vivo // Nature. 1994. Vol. 369. P. 565–568.
5. Morikawa K., Ueda J., Nakashito B. Acquired aplastic anaemia // Jap.J.Med. 2005. Vol. 132. № 16. P. 1021–26.
6. Young N.S. Acquired aplastic anemia // JAMA. 2000. Jan. 5. 283 (1). P. 57.
7. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. Л.: Медицина, 1977. 208 С.
8. Раимжанов А.Р. Апластическая анемия и горный климат. Бишкек, 2002. 304 с.
9. Берковский С.А. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов / С.А. Берковский, Л.В. Васильев и др. М., 2002. С. 4–16.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987. С. 136–137.