

УДК 616.155.2-053.2-03 (575.2)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДПРИНЯТЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

А.А. Махмануров, Эсенгелди к. Айжамал, С.М. Маматов

Приведен сравнительный анализ применяемых методов лечения хронической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Консервативные методы лечения, такие как преднизолон, внутривенный иммуноглобулин и интерферон альфа-2b позволяют получить ремиссию от 51 до 70 % случаев. При неэффективности лекарственной терапии следует провести спленэктомию. Полная клинико-гематологическая ремиссия в нашем исследовании достигнута у 89 % больных. Обнадеживающим и перспективным в плане применения оказалась высокогорная климатотерапия, когда ремиссия достигается у 74 % детей, однако данный метод терапии нуждается в дальнейших углубленных исследованиях.

Ключевые слова: дети; хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; лечение; высокогорная климатотерапия.

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА ӨНӨКӨТ ИДИОПАТИКАЛЫК ТРОМБОЦИТОПЕНИЯЛЫК ПУРПУРА МЕНЕН ЖАБЫРКАГАН БАЛДАРДЫ ДАРЫЛООДО КАБЫЛ АЛЫНГАН МЕТОДДОРДУН НАТЫЙЖАЛУУЛУГУ

Макалада балдардын өнөкөт тромбоцитопениялык пурпурасын дарылоодо колдонулган методдорго салыштырмалуу талдоо жүргүзүү берилген. Дарылоонун преднизолон, венага куюлган иммуноглобулин жана интерферон альфа-2b сыяктуу консервативдик методдору 51%дан 70 %га чейин ремиссияга мүмкүндүк берет. Дары терапиясы натыйжасыз болгон учурда спленэктомия жүргүзүү керек. Биздин изилдөөдө толук клиникалык-гематологиялык ремиссияга бейтаптардын 89 %ы жетишкен. Перспективдүү жана үмүттөндүргөн терапия катары бийик тоолуу климатотерапияны айтса болот, балдардын 74 % ремиссияга жетишкен. Бирок терапиянын бул методу мындан аркы терең изилдөөлөргө муктаж.

Түйүндүү сөздөр: балдар; өнөкөт идиопатикалык тромбоцитопениялык пурпура; дарылоо; бийик тоолуу климатотерапия.

EFFICIENCY OF THE STANDARD METHODS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN THE KYRGYZ REPUBLIC

A.A. Machmanurov, Esengeldi k. Aijamal, S.M. Mamatov

The article is provide the comparative analysis the applied of treatment methods of chronic thrombocytopenic purpura in children. Conservative methods of treatment, such as Prednisolone, intravenous immunoglobulin and interferon alpha 2b allow to receive remission from 51 to 70 % of cases. At inefficiency of medicinal therapy, it is necessary to carry out a splenectomy. Full clinic-hematologic remission in our research is reached at 89 % of patients. Encouraging and perspective in respect of application there was a mountain climatotherapy when remission is reached at 74 % of children. But this method of therapy needs further in-depth studies.

Keywords: children; chronic thrombocytopenic purpura; treatment; mountain climatotherapy.

Актуальность. Изучение литературы последних лет показало выявление множества

рекомендаций по терапии ИТП, последние мало сопоставимы между собой, а порой дублируют друг

друга [1–3]. Кроме того, большинство ученых упор в лечении больных часто делают на глюкокортикостероиды [4–5], назначая различные схемы и дозы препаратов в зависимости от тяжести болезни. Следует отметить, что наиболее глубокие изучения в данном направлении за рубежом и в России, где уровень специализированной помощи детям с ИТП на порядок выше, чем в Кыргызстане.

Отсутствие эффекта существующих схем лечения ИТП, частая непредсказуемость ожидаемого ответа на введение ГКС, увеличение частоты осложнений побуждает ученых-гематологов к поиску новых схем и методов в терапии данной патологии.

По данным последних исследований (20 лет), в клиниках зарубежных стран положительно зарекомендовали себя такие альтернативные методы лечения ИТП, как внутривенные иммуноглобулины, анти-Д-иммуноглобулин и интерфероны [1–5]. Вместе с тем, эффективность введения этих лекарств при данной патологии также ограничена (60–80 % от всех наблюдений), при этом экономическая затрата курсового лечения остается высокой (5–10 тыс. долларов США). В связи с чем многих ученых беспокоят следующие вопросы:

- 1) подбор адекватного метода лечения ИТП;
- 2) разработка и выявление клинических и лабораторных критериев при использовании схем терапии;
- 3) при обосновании лечения учитывать выраженность клинических и лабораторных проявлений заболеваний.

Указанные выше проблемы особенно актуальны для Кыргызстана, где использование современных методов лечения, таких как внутривенные иммуноглобулины, анти-Д-иммуноглобулины и интерфероны ограничено из-за отсутствия регистрации и дороговизны. Поэтому поиск любых альтернативных методов лечения ИТП считается актуальным.

Начиная с 1990-х гг. в Кыргызской Республике в лечении ИТП у взрослых, активно стали использовать высокогорный климат [6]. Исследования отечественных ученых доказали, что 40-дневное пребывание на высоте 3200 метров над уровнем моря положительно влияет на течение ИТП, и ремиссия у взрослых больных достигается в 60 % случаев. В последние годы активно изучается состояние гемопоэза у здоровых людей, постоянно проживающих в условиях высокогорья [7], а также проводятся исследования, касающиеся положительного воздействия высокогорного климата на лечение детей с ИТП [8].

Цель работы – оценка положительного влияния схем базисной и альтернативной терапии при

хронической тромбоцитопенической пурпуре среди детей с учетом динамики, клинических данных и уровня тромбоцитов.

Материал и методы исследования. Нами было изучено 90 детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,2 \pm 0,37$ года), обследованных и лечившихся амбулаторно и стационарно в гематологических отделениях с диагнозом «Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» в периоде с 2005 по 2015 г. Мальчиков было 46, девочек – 44.

Диагноз ставился на основании общепринятых критериев. При этом фактор разгара болезни часто не выявлялся (всего 84 % случаев). В динамике наблюдения истории болезни детей с диагнозом «Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» определялась тромбоцитопения в цифрах, начиная от единичных тромбоцитов в поле зрения до $90,00 \times 10^9/\text{л}$, в среднем – $28,5 \pm 2,77 \times 10^9/\text{л}$. Выраженная тромбоцитопения (число тромбоцитов ниже критического уровня $20,00 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 42 % детей.

Статистический анализ полученных нами данных проводился с использованием программы SPSS на основании программ для Windows v.10.0.5. Сравнение и оценка групп определялись с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок и U-критерием Манна – Уитни (непараметрический метод) с уровнем достоверности 0,05.

Результаты собственных исследований. Каждое проявление обострения болезни у детей (всего – 231), страдающих ИТП, регистрировались нами, и в последующем дети были распределены на пять групп соответственно применяемой методике терапии: 1-я группа – лечение преднизолоном ($n = 135$), 2-я группа – лечение человеческим внутривенным иммуноглобулином ($n = 25$), 3-я – терапия интерфероном альфа-2b ($n = 23$), 4-я – с удалением селезенки ($n = 17$) и 5-я – с проведением высокогорной климатотерапии ($n = 15$) [9].

У детей применяли следующие протоколы лечения. Схема приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут непрерывно, в течение 3-х недель с последующей отменой; 2-я группа детей получала прерывистый курс терапии в дозе 4 мг/кг/сут 7 дней и 7 дней перерыва. Отдельные дети получали комбинацию преднизолона 2 мг/кг/сут в течение недели в комплексе с винкристином в дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ – 2 раза в неделю. Препарат внутривенного иммуноглобулина назначалась в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней и 1 г/кг/сут в течение 2 дней внутривенно капельно. Терапия интерферона-альфа 2b проводилась подкожно 3 раза в неделю в дозе 3 млн международных единиц на поверхности тела ($\text{МЕ}/\text{м}^2$), но не превышая 3 МЕ на введение.

Длительность терапии зависела от типа ответной реакции в первые 4 недели лечения, в случае положительного ответа оставалось поддерживающее лечение (в дозе 2 МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 4-х недель, а затем в течение последующих 4-х недель – в количестве 1 МЕ/м² 3 раза в неделю). Удаление селезенки детям проводилось соответственно в хирургических отделениях детских больниц [9]. Высокогорное климатическое лечение проводилось на перевале Туя-Ашуу, 3200 метров над уровнем моря, где располагается высокогорная база Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. Продолжительность лечения составила 40 суток.

При исследовании результатов проводимой терапии оценивалась клинико-гематологическая ремиссия у детей с ИТП: полная клинико-гематологическая ремиссия (повышение количества тромбоцитов в пределах $100,00 \times 10^9/\text{л}$ и выше), частичное клинико-гематологическое улучшение (прирост тромбоцитов составил от $50,00$ до $100,00 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствие эффекта от лечения (количество тромбоцитов $50,00 \times 10^9/\text{л}$ и ниже без динамики на фоне проводимой терапии). Гематологический эффект оценивался, как интервал от начала лечения до увеличения максимального количества тромбоцитов в анализах крови.

Полученные результаты проведенного исследования показали (таблица 1), что применение преднизолона влияет на клинико-гематологическую ремиссию у 51 % больных, страдающих тромбоцитопенической пурпурой: при этом полная ремиссия получена у 29 % детей, частичная – у 22 %. Результаты нашего исследования показали, что качество ремиссии, достигнутой при использовании преднизолона не зависит от дозы и схемы препарата (непрерывный 3-недельный курс или короткий курс высокими дозами). Максимальный гематологический ответ при применении преднизолона отмечается на 15–17-й день терапии. Поздний гематологический ответ на лечение преднизолоном – при выраженной тромбоцитопении с явлением геморрагии, последнее требовало быстрого увеличения количества тромбоцитов. В отдаленном периоде, через год лечения, наблюдается ремиссия у 75 % больных. Схема применения преднизолона не влияет на продолжительность ремиссии. В связи с ретроспективным исследованием нами не были анализированы результаты побочных влияний проводимой терапии. Кроме того, курс преднизолон-терапии у многих детей был вторым, третьим или даже четвертым по счету, при котором нам сложно было судить о побочных эффектах применения данного препарата. Применение схем преднизолона не влияет ни на уровень достижения ремиссии,

ни на длительность болезни, можно использовать преднизолон по классической схеме (2 мг/кг/сут в течение 3-х недель) и избегать применения винкристина в лечении детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

По результатам исследования, проведенного нами, выявлено достижение клинико-гематологической ремиссии у 70 % детей, страдающих хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой: при этом полная ремиссия достигнута у 55 % детей, частичная – у 15 % (см. таблицу 1). Качественный эффект терапии не зависит от схемы применения препарата. Согласно результатам, полученным при исследовании, максимальный прирост тромбоцитов отмечается на 3–4-й день от момента ведения внутривенного иммуноглобулина. Быстрое увеличение тромбоцитов на фоне введения внутривенного иммуноглобулина подтверждает важность применения препарата в случаях, требующих достижения быстрого эффекта терапии. Наша работа показала, что у 30 % детей, успешно получивших лечение внутривенным иммуноглобулином, наступил рецидив заболевания в течение первых 4-х недель от конца курса терапии. К сожалению, невозможно предсказать, у кого из пациентов наступит длительная ремиссия на фоне применения внутривенного иммуноглобулина, а у кого наступит обострение в течение первого же месяца после окончания терапии: не было обнаружено связи длительности ремиссии с полом, возрастом, длительностью заболевания или рецидива, либо исходной тромбоцитопенией. Побочные действия внутривенного иммуноглобулина были отмечены у 17 % детей, получавших терапию с использованием этого препарата, но эти явления незначительные и в большинстве случаев не требуют отмены терапии. Отсутствие серьезных побочных эффектов делает возможным повторное введение внутривенного иммуноглобулина, что является большим преимуществом данного препарата.

При использовании интерферона альфа-2-b, по данным исследований многих авторов и наших исследований, гематологическая ремиссия получена у 67 % детей, страдающих хронической формой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, из этого числа полная ремиссия достигнута у 50 % детей, а частичная ремиссия – у 17 % (см. таблицу 1). Повышение количества тромбоцитов на фоне использования интерферона альфа-2-b происходит достаточно медленно, хороший гематологический эффект наблюдается на 21-й день лечения. Это также ограничивает применение препарата в ситуациях, когда требуется быстрое повышение уровня тромбоцитов. Побочные эффекты от лечения в виде повышения температуры тела до фебрильных

Таблица 1 – Сравнительные показатели клинико-гематологической ремиссии у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе медикаментозного и альтернативного лечения

№ п/п	Вид лечения	Назначаемая схема	Клинико-гематологическая ремиссия		
			полная ремиссия	частичная ремиссия	отсутствие ответа
1.	Преднизолон	2 мг/кг/сут в течение 3-х недель с последующей отменой; затем курс терапии в дозе 4 мг/кг/сут 7 дней приема – 7 дней перерыва, комбинация преднизолона в количестве 2 мг/кг/сут 1 неделя и винкристина 1,5 мг/м ² – 2 раза в неделю [9]	29 %	22 %	49 %
2.	Внутривенный иммуноглобулин	400 мг/кг/сут 5 дней внутривенно капельно; 1 г/кг/сут 2 дня внутривенно капельно [9]	55 %	15 %	30 %
3.	Интерферон 2-b	3 раза в неделю подкожно 3 млн (МЕ/м ²), но не более 3 МЕ на одно введение [10]	50 %	17 %	33 %
4.	Спленэктомия	Оперативный метод лечения	80 %	9 %	11 %
5.	Высокогорная климатотерапия	В течение 40 дней, высокогорная база Туя-Ашуу (3200 м н.у.м.)	52 %	22 %	36 %

цифр и головной боли после введения препарата, встречаются нечасто и носят нетяжелый характер.

Результаты хирургического лечения, удаление селезенки дают иные клинические результаты в отличие от всех консервативных методов терапии хронических идиопатических тромбоцитопенических пурпур у детей. Согласно результатам нашего наблюдения, как видно из таблицы 1, спленэктомия достигает своей цели. Гематологическая ремиссия наблюдалась у 89 % пациентов с хронической тромбоцитопенической пурпурой, рефрактерных к консервативной терапии. Лишь 6 % больных не дают эффекта от удаления селезенки, а у 5 % возникает рецидив в первые 4 недели после операции. Отрицательный результат от удаления селезенки скорее связан с тем, что селезенка у этих больных не является основным местом разрушения тромбоцитов. Эффект спленэктомии по скорости гематологического ответа сравним с эффектом применения внутривенного иммуноглобулина: при изучении наших пациентов максимальные гематологические положительные изменения отмечены на 4–5-й день после операции. Сравнительный анализ достижения полной и частичной клинико-гематологической ремиссии показал, что процент достижения клинико-гематологической ремиссии при применении преднизолона, внутривенного

иммуноглобулина и интерферона альфа-2-b статистически одинаков ($p = 0,9$). Эффективность спленэктомии статистически достоверно отличается от консервативных методов лечения ($p = 0,006$) [9].

Высокогорная климатотерапия, по нашим данным, привела к достижению гематологической ремиссии у 74 % пациентов, страдающих хронической тромбоцитопенической пурпурой, а полная ремиссия достигнута у 52 % больных, неполная – у 22 %. Ответ на лечение напрямую зависел от продолжительности заболевания. В тех случаях, когда стаж болезни небольшой (1–3 года), полная ремиссия достигалась на фоне терапии. Следует также отметить, что у 1 ребенка 5 лет после неуспешного лечения гормонами, препаратами интерферона, пребывание на высоте дважды подряд по 40 суток (1 раз в год в летнее время) достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия [8].

Средний период контроля от начала достижения ремиссии составил $2,35 \pm 0,41$ года (от нескольких месяцев до 5 лет). Сопоставление показателей ремиссии у детей после консервативных методов лечения статистически не отличается от ремиссии, достигнутой на фоне высокогорной климатотерапии. Показатели ремиссии после удаления селезенки и высокогорной климатотерапии, по результатам нашего исследования, существенно

отличаются от показателей ремиссии, достигнутой после применения медикаментозной терапии.

Выводы

1. Положительная динамика при комплексном лечении хронических тромбоцитопенических пурпур составила от 51 до 70 % случаев.

2. Комбинированная методика (удаление селезенки в комбинации с препаратами) является наиболее эффективным методом лечения хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей в тех случаях, когда нет эффекта от медикаментозной терапии. Хотя следует учесть, что спленэктомия у детей не всегда желательна.

3. Перспективным направлением в лечении хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей считается применение высокогорной климатотерапии, которая требует дальнейшего изучения и более доказательной базы.

Литература

1. Масчан А.А. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов) / А.А. Масчан, Л.Г. Ковалёва, А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. 2010. № 9 (4). С. 5–14.
2. Provan D., Stasi R., Newland A. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenic // Blood. 2010. 115 (2): 168–186.
3. Rodeghiero F., Stasi R., Gemshiner T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group // Blood. 2009. 113 (11): 2386–93.
4. Имбах П. Диагноз и лечение хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей / П. Имбах // Гематол. и трансфузиол. 1998. № 3. С. 27–31.
5. Blanchette V., Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management // Pediatr Clin N Am. 2008. 55: 393–420.
6. Маматов С.М. Изменения гематологических показателей у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в условиях воздействия высокогорья / С.М. Маматов // Материалы 9-й международной конференции молодых ученых. Санкт-Петербург, 22–28 декабря 1998. СПб., 1998. С. 273–282.
7. Нартаева А.К. Морфометрические показатели лимфоцитов у здоровых людей, постоянно проживающих в условиях высокогорья / А.К. Нартаева // Вестник КPCY. 2013. Т. 13. № 4. С. 143–145.
8. Абдыжапарова М.К. Клинический случай выздоровления у ребенка с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе высокогорной климатотерапии / М.К. Абдыжапарова, Маришбек к. Эльвира, С.М. Маматов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. Сборник материалов конференции «Дни науки КГМА». 2018.
9. Хулудис В.К. Клиническая эффективность и фармакоэкономика лечения хронических идиопатических тромбоцитопенических пурпур у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.К. Хулудис. М., 2002.
10. Григорьев К.И. Тромбоцитопеническая пурпура у детей / К.И. Григорьев // Детский доктор. 2001. № 2. С. 20–22.