

© Коллектив авторов, 2003

А. В. Чупрова, Н. Е. Суходоева, С. Я. Анмут

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ

Государственная медицинская академия, г. Новосибирск, РФ

В статье приводятся результаты сравнительного исследования эффективности начальной терапии острой идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) у 80 детей различного возраста. У 36 из них применяли симптоматическую терапию, что позволило включить их в контрольную группу. Глюокортикоиды (ГКС) в стандартной дозе применяли у 27 больных и в высокой дозе — у 17. При этом показаны динамика клинических симптомов заболевания, сроки восстановления количества тромбоцитов в анализах крови, число рецидивов ИТП после отмены ГКС, процент побочных реакций и осложнений, связанных с их применением.

In the article, results of initial therapy of acute autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP) are given for 80 children of various ages. 36 patient received only symptomatic therapy, and they were estimated as control group. Glucocorticosteroids (GCS) in standard dose were used in 27 cases, and in high dose — in 17 cases. Dynamics of clinical symptoms of the disease, periods of restoration of the number of platelets in blood tests, number of relapses after termination of GCS treatment, percentage of side effects and complications due to the usage thereof, are analyzed.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпурра (ИТП) — одно из самых распространенных геморрагических заболеваний у детей, характеризующееся деструкцией кровяных пластинок под влиянием анти-тромбоцитарных антител, связанной с ней тромбоцитопенией при нормальном либо гиперплазированном мегакариоцитарном ростке костного мозга, а также выраженным в той или иной степени кожными кровоизлияниями и кровотечениями из слизистых оболочек. При этом общезвестной является истина о том, что в детском возрасте преобладает оструя ИТП, которая возникает в сроки от нескольких дней до 2—3 недель после начала вирусной инфекции и заканчивается выздоровлением в течение 1—3, реже 6 месяцев. Смертельно опасные кровоизлияния в мозг встречаются лишь у 1% детей при уровне тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ [1—3, 5, 6].

Возможность спонтанного купирования клинико-гематологических признаков заболевания, что подтверждено на многих тысячах больных, отсутствие рецидивов и благоприятный прогноз оставляют открытым вопрос о том, когда и при каких обстоятельствах следует включать в начальную терапию ИТП глюокортикоиды (ГКС). При этом накопленная в последние годы информация о преимуществах и безопасности тех или иных схем иммуносупрессивной терапии носит преимущественно описательный характер, что не позволяет практическим врачам правильно ориентироваться в этих, по существу, не простых вопросах. В этой связи привлекают внимание отдельные работы последних лет, в которых рассматриваются современное состояние указанной пробле-

мы, результаты рандомизированных исследований, анализируются рекомендации, касающиеся диагностики и лечения острой ИТП [4, 7—12].

Цель работы — оценить в сравнительном исследовании эффективность и безопасность стартовой терапии ИТП у детей с помощью ГКС.

Материалы и методы исследования

Всего проанализировано 80 историй болезни детей, госпитализированных по поводу ИТП в специализированные клиники города в 1990—1997 гг. Отсутствие рецидивов заболевания в течение 5-летнего периода диспансерного наблюдения позволяет, с определенной осторожностью, надеяться на полное выздоровление всех этих пациентов, а течение ИТП квалифицировать как острое. По возрасту все обследованные были распределены следующим образом: до 1 года — 13 (16,3%), 1—3 года — 23 (28,7%), 4—7 лет — 24 (30,0%), 8—11 лет — 12 (15,0%) и 12—14 лет — 8 (10,0%) детей. Следовательно, пик заболеваемости пришелся на ранний и дошкольный возраст, что сопоставимо с данными литературы. Следует отметить относительно высокую заболеваемость детей первого года жизни, а из времени года — зимние месяцы (33,3% всех случаев ИТП). При этом у мальчиков оструя ИТП встречалась чаще, чем у девочек — 58,7% и 41,3% соответственно.

Важно также подчеркнуть, что у 64 из 80 (80%) обследованных четко прослеживалась связь между перенесенным инфекционным заболеванием и ИТП. Первые симптомы вирусассоциированной тромбоцитопении возникали, как правило, уже в первые дни

острой респираторной вирусной инфекции либо других вирусных заболеваний (ветряная оспа — одно наблюдение, краснуха — 7 наблюдений), реже они наблюдались через 7—10 дней после начала ОРВИ. При этом 27 из 80 (33,8%) детей принимали различные медикаменты — аспирин, парацетамол, цефалексин, гентамицин, полусинтетические пенициллины либо бисептол. Из возможных факторов риска развития заболевания можно отметить вакцинацию — 2 наблюдения и введение в рацион питания новых пищевых продуктов — у 7 детей в возрасте до года.

При проведении физикального обследования и УЗИ спленомегалия не обнаружена. Сопутствующие заболевания в виде паразитарной инвазии (энтеробиоз, аскаридоз, лямблиоз, описторхоз) и хронической стрептококковой носоглоточной инфекции имелись в 44 (55%) наблюдениях. Наследственный анамнез оказался отягощенным у 3 (3,8%) обследованных, кровные родственники которых имели ИТП.

Острая ИТП, как правило, протекала манифестируя, проявляясь множественными кровоизлияниями в кожу и видимые слизистые оболочки. При этом «влажная» пурпурा встречалась реже — у 36 из 80 (45,0%) обследованных, — чем «сухая» пурпурра (55,0%). Распространенность и тяжесть возникающих геморрагий в большинстве случаев отчетливо коррелировали с выраженной тромбоцитопенией. Так, у 56 (70%) детей множественная петехиально-синячковая сыпь на коже возникла при числе тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$, у 37 из них она распространялась на лицо (фактор, указывающий на вероятность возникновения внутричерепных кровоизлияний).

Согласно данным литературы [13], при острой ИТП примерно у 17% детей возникают тяжелые кровотечения из слизистых оболочек, требующие осуществления ургентной помощи. Однако в наших наблюдениях клинически значимые анемизирующие геморрагии отмечались значительно чаще — у 24 из 80

(30%) больных. При этом желудочно-кишечные кровотечения выявлены у 7 детей, носовые — у 12, макрогематурия — у 3. Реже (у 13 больных) кровотечения из слизистых оболочек носа и десен были необильными, но продолжительными по времени.

В ходе проведения комплексных исследований и последующего наблюдения у всех больных исключались другие заболевания и синдромы, сопровождающиеся развитием тромбоцитопении (в том числе антифосфолипидный синдром, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, врожденные и наследственные тромбоцитопении и тромбоцитопатии, диффузные заболевания соединительной ткани, СПИД, генерализованные вирусные инфекции, у детей в возрасте до года — инфекции TORCH-линии).

Традиционная гемограмма у всех 80 больных характеризовалась выраженной в той или иной степени тромбоцитопенией. При этом полное отсутствие тромбоцитов в исходном анализе крови отмечено в 15 (18,8%) наблюдениях, содержание менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ — в 33 (41,3%) и в пределах $3—50 \cdot 10^9/\text{л}$ — в 32 (40%). У 3 детей имела место транзиторная лейкопения (в пределах $2,5—3 \cdot 10^9/\text{л}$). Проба Кумбса была отрицательной.

Согласно общепринятому положению, при острой ИТП стernalная пункция является обязательной лишь в случаях нетипичного ее течения (при наличии гепатосplenомегалии, оссалгии, лимфаденопатии, лихорадки, упорно персистирующей тромбоцитопении с отсутствием эффекта от введения внутривенных иммуноглобулинов, лейкопении, лейкоцитоза, а также до начала применения ГКС). С учетом этих рекомендаций, указанная процедура была проведена у 48 из 80 (60%) детей. При этом гиперплазия мегакариоцитарного ростка отмечена у 44 (91,7%), сниженное количество мегакариоцитов при нормальном клеточном составе костного мозга — у 4 (8,3%) из них.

Таблица

Сравнительная эффективность используемых методов лечения острой ИТП

Количество тромбоцитов в периферической крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	Сроки достижения соответствующего уровня в крови, дни		
	симптоматические средства (n = 36)	преднизолон стандартные дозы (n = 27)	преднизолон высокие дозы (n = 17)
30—50	$11,8 \pm 1,5^*$	$10,2 \pm 1,2^{**}$	$5,1 \pm 0,1$
51—100	$16,5 \pm 1,3^*$	$14,2 \pm 1,9^{**}$	$5,4 \pm 0,2$
101—149	$20,3 \pm 1,6^*$	$19,3 \pm 1,7^{**}$	$6,3 \pm 0,4$
150 и более	$23,3 \pm 2,1^*$	$22,4 \pm 2,2^{**}$	$7,2 \pm 0,1$

* $p < 0,001$; * при сравнении показателей у больных, получавших симптоматическую терапию и высокие дозы преднизолона; ** при сравнении показателей у больных, получавших стандартные и высокие дозы преднизолона.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследований оценивали эффективность использованных схем и способов лечения острой ИТП (см. таблицу). С этой целью все обследованные были разделены на 3 группы.

В 1-ю, контрольную, вошли 36 (45%) больных, преимущественно раннего возраста, у которых применяли лишь симптоматическую терапию (аминокапроновая кислота, этамзилат натрия, аскорутин) и местные способы остановки кровотечения (тампонада носовых ходов, лунки зуба). У 75% детей в клинике доминировала «сухая» пурпур, у остальных наблюдались также необильные кровотечения из носа и лунки удаленного зуба. До начала лечения количество тромбоцитов в периферической крови по всей группе обследованных соответствовало $13,9 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и варьировало от единичных до $45 \cdot 10^9/\text{л}$.

В ходе осуществления симптоматической терапии кровотечения из слизистых оболочек были купированы в течение 1—2 дней, кожные геморрагии — к 10—42-му дням наблюдения. При этом повышение количества тромбоцитов в анализе крови до безопасного уровня ($30—50 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечено в сроки от 5 до 15 дней, до $51—100 \cdot 10^9/\text{л}$ — от 5 до 20 дней, до $101—149 \cdot 10^9/\text{л}$ — от 16 до 42 дней и до $150 \cdot 10^9/\text{л}$ и более — от 20 до 83 дней. Средние сроки восстановления количества тромбоцитов в периферической крови представлены в таблице.

Во 2-ю группу детей, получивших стандартные дозы преднизолона, вошли 27 (33,8%) больных в возрасте от 1 года 9 месяцев до 13 лет (17 детей были старше 5 лет). Геморрагический синдром у них характеризовался множественными распространенными, но не усиливающимися в динамике кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки полости рта, а также необильными носовыми кровотечениями. В исходных анализах крови у всех больных обнаруживалась выраженная тромбоцитопения — от полного отсутствия до единичных клеток.

С учетом выраженности клинико-гематологических сдвигов, в терапию ИТП был включен преднизолон из расчета 1—2 мг/кг массы тела в 3 приема (с учетом суточного биоритма) per os. Продолжительность использования указанной терапевтической дозы препарата определялась темпами ликвидации основных клинических проявлений ИТП. Обычно она соответствовала 2—3 неделям, в последующем дозу преднизолона снижали по 5—10 мг 1 раз в 3 дня вплоть до отмены.

В ходе лечения у 26 из 27 (96,3%) больных кровотечения из слизистых оболочек ликвидировались к 7—10-му дню, кожные геморрагии — к середине — концу 3—4-й недели. Лишь у одного ребенка из-за упорно повторяющихся кровоизлияний в кожу максимальный срок исчезновения клинических признаков ИТП оказался более значительным — 46 дней. При этом по всей группе обследованных темпы повышения количества тромбоцитов в периферической крови были следующими: до $30—50 \cdot 10^9/\text{л}$ — к 3—25-му дням;

$51—100 \cdot 10^9/\text{л}$ — к 7—42-му дням; $101—149 \cdot 10^9/\text{л}$ — к 4—40-му дням и $150 \cdot 10^9/\text{л}$ и более — к 4—53-му дням после начала терапии.

После завершения ГКС-терапии клинические и гематологические признаки заболевания у 22 из 27 (81,5%) пациентов не возобновлялись в течение всего последующего периода наблюдения, что свидетельствовало о выздоровлении. Вместе с тем у 5 (18,5%) больных после отмены преднизолона вновь возникли носовые кровотечения, многочисленные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки полости рта, количество тромбоцитов снизилось до единичных в анализах крови. Это послужило основанием для повторного назначения ГКС. Препаратором выбора у 4 детей был метилпреднизолон, который применяли внутривенно капельно из расчета 30 мг/кг в течение 3 дней, у одного больного — преднизолон в высокой дозе (5 мг/кг) в течение 5 дней с быстрой отменой. Уже ко 2—5-му дням лечения у всех 5 больных геморрагические проявления были полностью купированы, при этом количество тромбоцитов увеличилось до $60—100 \cdot 10^9/\text{л}$ крови, полностью нормализовалось в течение 9—11 дней. Динамика среднего содержания тромбоцитов в анализах крови у больных 2-й группы, с учетом указанных 5 случаев, представлена в таблице.

Побочные эффекты от проводимой ГКС-терапии были отмечены у 16 (59,3%) детей (синдром Кушинга — у 12, обострение хронического гайморита — у 3 и фурункулез — у одного ребенка).

В 3-ю группу было включено 17 (21,3%) детей, которым назначали высокие дозы преднизолона (по 4—8 мг/кг в течение 7 дней per os с быстрой отменой). У 83% из них в клинической картине доминировали обильные носовые и десневые кровотечения, множественные кровоизлияния на слизистых оболочках и коже, у 3 детей наблюдались эпизоды макрогематурии. Исходные анализы крови по всей группе обследованных характеризовались выраженной тромбоцитопенией (от единичных до $20 \cdot 10^9/\text{л}$), при этом их среднее содержание составляло $1,5 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$.

Под влиянием указанной терапии кровотечения из слизистых оболочек у всех больных исчезли уже к $3,1 \pm 0,2$ дню (на 1—5-й день лечения); у 14 (82,4%) из них прекратились также высыпания в кожу, у остальных 3 (17,6%) детей максимальный срок ликвидации кожных геморрагических эпизодов соответствовал 7—9 дням.

У 14 из 17 (82,3%) больных назначенная терапия была эффективной. При этом уже в первые дни приема ГКС количество тромбоцитов в анализе крови увеличилось до безопасного уровня ($30—50 \cdot 10^9/\text{л}$), а к 4—11-му дню — практически нормализовалось.

Первый курс лечения большими дозами ГКС был неуспешным лишь у 3 (17,7%) больных. У одного из них после отмены преднизолона вновь возобновилось усиливающееся в динамике носовое кровотечение, появились множественные кровоизлияния в кожу с резким снижением содержания тромбоцитов в анализах крови (менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$). Второй курс терапии

у этого больного осуществляли с помощью преднизолона в дозе 2 мг/кг на протяжении 21 дня с последующей постепенной отменой, что оказалось эффективным. У второго больного, несмотря на повторное введение больших доз ГКС (преднизолон по 5 мг/кг в течение 7 дней *per os*, затем метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг внутривенно капельно в течение 5 дней), тромбоцитопения достигла критического уровня (единичные тромбоциты в анализах крови), что сопровождалось продолжительным анемизирующим носовым кровотечением, множественными кожными кровоизлияниями, распространившимися на лицо, геморрагиями в склеры, макрогематурией. В связи с ургентностью возникшей клинической ситуации и неэффективностью повторных курсов ГКС-терапии по жизненным показаниям была проведена спленэктомия. При этом полное купирование геморрагического синдрома с быстрым увеличением содержания тромбоцитов в анализах крови до безопасного уровня было отмечено в течение первых 5 ч после операционного периода. У третьего пациента после отмены преднизолона также возникла выраженная кровоточивость из слизистых оболочек полости рта, глотки, желудочно-кишечного тракта, присоединились макрогематурия, обильные продолжительные носовые кровотечения с развитием тяжелой анемии, что сопровождалось полным отсутствием тромбоцитов в анализах крови. Дополнительные повторные курсы метилпреднизолона из расчета 30 мг/кг внутривенно капельно в течение 5 дней оказались неэффективными. Оборвать усиливающийся геморрагический синдром у этого больного удалось лишь с помощью экстренной спленэктомии.

Таким образом, высокие дозы преднизолона существенно сокращают сроки выздоровления больных, что наглядно видно из представленной в таблице информации, однако не предупреждают развитие тяжелых кровотечений после завершения начальной ГКС-терапии.

Среди лекарственных осложнений следует отметить кратковременное повышение в сыворотке крови активности печеночных трансаминаз (один случай), транзиторное нарушение толерантности к глюкозе (один случай). Число осложнений по всей группе больных составило 11,8%.

Выводы

1. Острая форма ИТП возникает преимущественно у детей раннего возраста на 2—3-й день, реже через 7—10 дней после начала ОРВИ и других вирусных инфекций, характеризуется циклическим течением с достижением у 45% больных полной клинико-гематологической ремиссии в сроки от нескольких дней до 6—12 недель.

2. Подход к терапии должен быть индивидуальным, учитываяющим выраженность клинико-гематологических проявлений в каждом конкретном

случае ИТП. При отсутствии тяжелых угрожающих жизни кровотечений, необильных геморрагических высыпаниях в кожу и слизистые оболочки гемостатические препараты и местные способы остановки кровотечений оказываются эффективными практически у всех больных, причем вне зависимости от исходного содержания тромбоцитов в анализах крови.

3. Стартовой терапией больных с умеренно выраженным геморрагиями может быть использование стандартных доз преднизолона (1—2 мг/кг/сут в течение 21 дня). При этом клинические проявления ИТП полностью ликвидируются в несколько более короткие сроки, чем у больных контрольной группы, однако на темпы нормализации количества тромбоцитов в анализах крови указанные дозы ГКС практически не влияют. После отмены преднизолона рецидив ИТП наблюдается у 18,5% больных, что требует применения повторных курсов ГКС-терапии. Отрицательные эффекты ГКС обнаруживаются часто (у 59,3% больных), преимущественно в виде синдрома Кушинга.

4. Высокие дозы преднизолона (4—8 мг/кг/сут *per os*) значительно сокращают максимальные сроки купирования клинико-гематологических проявлений ИТП, снижают число повторных геморрагических эпизодов после отмены ГКС, но полностью не предупреждают вероятность развития угрожающих для жизни больных кровотечений. К преимуществам указанной терапии относится низкая частота развития побочных реакций и осложнений, связанных с применением ГКС (11,8% случаев).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988. — 528 с.
2. Баркаган Л. З. Нарушение гемостаза у детей. — М., 1993. — 175 с.
3. Гематология детского возраста / Под ред. Н. А. Алексеева. — С.-Пб., 1998. — 543 с.
4. Донюш Е. К. // Педиатрия. — 1999. — № 2. — С. 56—77.
5. Колчина Л. Э., Иванов Д. В., Жукова Л. Ю. и др. // Гематол. и трансфузiol. — 1999. — Т. 44, № 6. — С. 56.
6. Папаян А. В., Шабалов Н. П. Геморрагические диатезы у детей. — Л., 1982. — 285 с.
7. Цымбал И. Н. // Леч. врач. — 2000. — № 2. — С. 38—42.
8. Baronci C., Petrone A., Miano C. et al. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, № 4. — P. 457—461.
9. Blanchette V., Carcao M. // Transfus. Sci. — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 279—288.
10. Blanchette V., Imbach P., Andrew M. et al. // Lancet. — 1994. — Vol. 344, № 10. — P. 703—707.
11. George J., Woolf S., Raskob G. et al. // Blood. — 1996. — Vol. 88, № 1. — P. 3—40.
12. Kuhne T., Imbach P. // Transfus. Sci. — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 261—268.
13. Medeiros D., Buchanan G. // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 133, № 3. — P. 334—339.