**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИТАРИИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.21.630**

На правах рукописи

УДК 616.414-053:616.155.294:615.834+616.5

**ЭСЕНГЕЛДИ КЫЗЫ АЙЖАМАЛ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ**

**В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Бишкек – 2022**

**Работа выполнена** на кафедре клинические дисциплины 1 международного медицинского факультета Ошского государственного университета

**Научный руководитель: Маматов Сагынали Мурзаевич**

доктор медицинских наук, профессор,

заведущий кафедрой госпитальной терапии, профессиональной патологии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

**Официальные оппоненты: Алмерекова Айнагул Ашимбековна**

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории горной медицины Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова МЗ Кыргызской Республики

**Бакиров Булат Ахатович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Башкирского государственного медицинского университета Российской Федерации

**Ведущая организация:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (100097, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Бунёдкор, 42-а)

Защита диссертации состоится 1 ноября 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.21.630 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре фтизиатрии МЗ Кыргызской Республики и Ошском государственной университете по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 90-А, конференц зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <http://vc.vak.kg/b/142-czz-bkp-fxg>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра фтизиатрии МЗ Кыргызской Республики (720038 г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90-А), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте <http://vak.kg>

Автореферат разослан «\_ \_ \_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2022 г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета,**

**кандидат медицинских наук Б. Б. Мырзалиев**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** Иммунная тромбоцитопения — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов <100×109/л) в результате повышенной деструкции тромбоцитов и недостаточной продукции тромбоцитов [С. Neunert et al., 2019; D. Provan et al., 2019]. В целом, частота ИТП составляет приблизительно 1,9-6,4 на 100000 детей и 3,3-3,9 на 100000 взрослых в год [D. R.Terrell et al., 2010; G. Moulis et al., 2014; C. M. Bennett et al., 2018], и это число с каждым годом растет [G. Moulis et al., 2014; R. An, P. P. Wang, 2017]. Распространенность у детей значительно ниже, чем у взрослых, поскольку детская иммунная тромбоцитопения редко переходит в хроническую форму [A. Matzdorff et al., 2018]. В Кыргызской Республике частота иммунной тромбоцитопении у детей составляет 8,8-10,3 на 100000 детского населения [Б. Э. Исаева, 2018], в то же время нет данных по заболеваемости этого заболевания среди взрослых.

Важно, чтобы пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией получали соответствующее лечение из-за риска кровотечения, связанного со снижением количества тромбоцитов. Обычные варианты лечения хронической иммунной тромбоцитопении как у детей, так и взрослых включают глюкокртикостероиды, иммунодепрессанты и спленэктомию [W. J. Dai et al., 2015; J. H. Oved et al., 2017; T. Kühne, 2017]. Эти терапевтические средства в первую очередь направлены на уменьшение разрушения тромбоцитов, а спленэктомия удаляет место выведения тромбоцитов и выработки аутоантител [S. Chaturvedi et al., 2018; A. Schifferli, A. Holbro et al., 2018]. Между тем, уникальной терапией иммунной тромбоцитопении остается применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА), которая улучшает продукцию тромбоцитов за счет активации пути тромбопоэтина [J. B. Bussel et al., 2015; J. C. Guo et al., 2017; T. O. Kim et al., 2018; J. T. Massaro et al., 2019].

За исключением, возможно, спленэктомии, большинство методов лечения иммунной тромбоцитопении не могут изменить течение болезни. Кроме того, стандартные методы лечения (глюкокртикостероиды, спленэктомия) могут вызывать серьезные побочные эффекты. Риск кровотечения - не единственная проблема у пациентов. Так, к примеру, низкий уровень тромбоцитов может повлиять на другие аспекты жизни, такие как потеря общения, снижение спортивной активности, страх, а у детей - беспокойство родителей [J. M. Despotovic, A. B. Grimes, 2018; D. Provan et al., 2019].

В Кыргызской Республике вопросы лечения иммунной тромбоцитопении остаются до конца не решенными. Это связано с тем, что при лечении пациентов возможна только терапия первой линии (глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин), а при их неэффективности – спленэктомия. Препараты второй линии в стране не зарегистрированы, даже при регистрации они будут мало доступны из-за своей дороговизны. Наряду с проблемами лечения, остро стоят вопросы диагностики заболевания, которые не стандартизированы в стране. В связи с этим, оптимизация диагностики и изучение сравнительной эффективности существующих методов терапии у детей с иммунной тромбоцитопенией, а также дальнейший поиск альтернативных путей лечения являются особо актуальными для нашей страны.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Диссертационная работа является инициативной.

**Цель исследования.** Оптимизировать подходы к диагностике иммунной тромбоцитопении и дать сравнительную оценку эффективности медикаментозной терапии первой линии и высокогорной климатотерапии, на основе изучения ближайших и отдаленных результатов ответа на терапию.

**Задачи исследования:**

1. Изучить основные прогностические характеристики у детей с впервые диганостированной/персистирующей формой иммунной тромбоцитопеении, в сравнении с хроническим течением заболевания.

2. Оценить эффективность предпринятых методов терапии первой линии (кортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин) у больных с хронической формой иммунной тромбоцитопении у детей и взрослых, и привести сравнительные данные их отличительных качеств.

3. Провести количественный анализ ретикулированных тромбоцитов у детей с иммунной тромбоцитопенией в сравнении с тромбоцитопеническими состояниями вследствие вторичных заболеваний и со здоровыми детьми.

4. Дать оценку эффективности использования высокогорной климатотерапии у детей с хронической ИТП на основе изучения клинико-лабораторной характеристики, ответа на терапию и пятилетней выживаемости в процессе лечения.

5. Разработать и предложить алгоритм обследования и лечения детей с ИТП с учетом клинических и лабораторных критериев прогноза течения заболевания и ответа на разные методы терапии.

**Научная новизна полученных результатов.** На основе сравнительного анализа течения заболевания, изучения триггерных факторов, диагностических критериев и лечения у детей с впервые диагностированной и персистирующей формой иммунной тромбоцитопении, сформированы потенциальные факторы прогнозирования, которые могут быть использованы в клинической практике. Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения медикаментозной терапии первой линии (кортикостероиды, и в комбинации с внутривенным иммуноглобулином) у взрослых и детей иммунной тромбоцитопенией показала сравнительную эффективность предпринятого лечения.

Впервые на основе анализа ближайших и отдаленных результатов лечения, научно обосновано применение высокогорной климатотерапии, который оказался эффективным у детей с хронической формой иммунной тромбоцитопении, включая случаи рефрактерного течения, когда терапия первой линии оказывается безуспешной. Разработан и применен в клинической практике алгоритм обследования и лечения детей с иммунной тромбоцитопенией с учетом клинического и лабораторного профиля пациента. Предложен прогностический критерий для лабораторного подтверждения иммунной тромбоцитопении у детей с исследованием фракции незрелых тромбоцитов (IPF, %), позволяющий постановку окончательного диагноза заболевания, без исследования аспиратов костного мозга.

**Практическая значимость исследования.** Оценка возраста детей, течения болезни, предшествующих триггерных факторов и количества тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении является прогностическим параметром для выработки дальнейшей тактики введения больных и оптимизации стратегии лечения, способствующих сведению к минимуму их подверженность воздействию фармацевтических препаратов.

Полученные данные об эффективности высокогорной климатотерапии у детей с различными формами иммунной тромбоцитопении значительно расширяет изначально узкий выбор терапевтической тактики и могут быть использованы при планировании, организации и проведения лечения врачами педиатрами и гематологами страны. Исследование фракции незрелых тромбоцитов (IPF, %) при первоначальной диагностике иммунной тромбоцитопении у детей позволит своевременно поставить клинический диагноз без проведения аспирации костного мозга.

Внедрение полученных результатов позволит оптимизировать процесс диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении у детей.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность гематологических отделений Ошской объединенной межобластной клинической больницы (г. Ош) и Ошской межобластной клинической детской больницы, также в учебный процесс кафедры клинические дисциплины 1 международного медицинского факультета Ошского государственного университета при подготовке студентов старших курсов лечебного факультета по разделу «Гематология».

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Изучение предшествующих триггерных факторов, течения заболевания, количества тромбоцитов и возраста ребенка на начальном этапе выявления впервые диагностированной и персистирующей формы иммунной тромбоцитопении позволит выявлению прогностических параметров для выработки соответствующей и правильной тактики лечения.

2. Использование первой линии медикаментозной терапии (кортикостероиды в разной комбинации и внутривенный иммуноглобулин) у больных иммунной тромбоцитопенией оказывает кратковременный эффект и предотвращает грозные осложнения геморрагического синдрома.

3. Применение высокогорного климата для лечения иммунной тромбоцитопении у детей эффективно дополняет стандартный метод его лечения.

4. Исследование незрелой фракции тромбоцитов (IPF, %) на начальном этапе диагностики ИТП у детей позволит провести окончательную дифференциальную диагностику заболевания и минимизировать необязательные функционально-лабораторные исследования, включая аспирацию костного мозга.

**Личный вклад автора**. Автором лично выполнялись: анализ источников литературы, планирование диссертационного исследования, сбор анамнеза, диагностика, назначение терапии и последующий мониторинг лечения. Диссертантом создана база данных больных иммунной тромбоцитопенией по южному региону страны, выполнено обобщение и интерпретация полученных в ходе исследования результатов, проведен статистический анализ.

**Апробации результатов диссертации**. Основные положения диссертационной работы доложены на: внутривузовской конференции КГМА им. И. К. Ахунбаева «Дни науки КГМА – 2019, посвященной 80 летию – КГМА им И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2019); «Дни науки КГМА им. И. К. Ахунбаева, посвященной COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение» (Бишкек, 2020); объединенном международном конгрессе СOITH-18 «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» (Санкт-Петербург, 2018); Российском Форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией в рамках Российско-Киргизского симпозиума «Организационные решения в проблеме тромбозов, кровотечений и патологии системы гемостаза» (Москва, 2020); Международном форуме Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики **«Перспективные научные направления, инновационные разработки, технологии, и материалы современной медицины» (Бишкек, 2022).**

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 научных статей, из них 6 – в рецензируемых изданиях из перечня НАК при Президенте КР, 10 – в журналах, индексируемых системой РИНЦ, 3 – в журналах, индексируем системой SCOPUS.

**Структура и объем диссертации**. Диссертация изложена на 141 странице, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, а также списка использованной литературы, включающего 195 источников, в том числе 178 - иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками и 29 таблицей.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** диссертации представлена актуальность исследования и обоснование необходимости его проведения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1. Обзор литературы.**  Представлен анализ публикаций, отражающих современное представление о иммунной тромбоцитопении: краткая историческая справка и современные взгдяды на патогенез болезни. Обобщены этиологические факторы, современные методы диагностики и лечения заболевания, также приводятся данные о распространенности заболевания в мире. В конце обзора литературы выделены аспекты и вопросы, требующие дальнейшего изучения, что стало обоснованием для проведения данного исследования.

**Глава 2. Материал и методы исследования**. Дана клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования.

***Объект исследования***: 223 ребенка с впервые диагностированной / персистирующей и хронической формой ИТП, а также 42 взрослых с хронической формой ИТП.

***Предмет исследования***:основные этиологические факторы, клинико- диагностические критерии, эффективность медикаментозной терапии и высокогорной климатотерапии ИТП.

Настоящее диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На **первом** этапе были ретроспективно изучены амбулаторные медицинские карты и истории болезни всех детей с ИТП (МКБ 287.3), находящихся на диспансерном учете в архиве Ошской межобластной детской клинической больницы в период с октября 2011 года по декабрь 2018 года.  Всего 128 детей, из них 77 (60,2%) детей с впервые диагностированной/персистирующей формой заболевания ИТП, остальные 51 (39,8%) ребенок были отнесены к хронической форме ИТП. Возраст детей в общей группе варьировался от 1 до 16 лет, со средним значением 5,2±0,73 года.

На **втором** этапе проведено также сравнительное ретроспективное исследование историй болезни 58 детей и 42 взрослых с хронической формой ИТП, получивших стационарное лечение в гематологических отделениях Ошской области, в период с 2013 по 2020 годы.  Возраст детей колебался от 1 до 15 лет, средний возраст составил 5,81±0,492 лет. Мальчики составили 35 (60,3%), девочки – 23 (39,7%) ребенка. Возраст взрослых больных варьировался от 18 до 52 лет, средний возраст составил 29,7±2,851 лет. Женщины составили 25 (59,5%) чел., мужчины – 17 (40,5%) чел.

**Третий** проспективный этап исследования - оценка эффективности высокогорной климатотерапии у 37 детей с хронической формой ИТП, получивших пятилетний полный курс высокогорной климатотерапии на высокогорной базе Туя-Ашу КГМА им. И.К.Ахунбаева (3200 м. н.у.м.) в период с 2015 по 2020 годы. Возраст детей колебался от 4 до 14 лет, средний возраст составил 7,26±0,369 лет. Мальчики составили 22 (59,4%), девочки – 15 (41,6%) детей.

В работе использовали следующее определение ответа ИТП на терапию, предложенное Международной рабочей группой (IWG) [А. Matzdorff, 2018]: (1) полный ответ - количество тромбоцитов 100000 или более, измеренное в двух случаях с интервалом в семь дней, и отсутствие кровотечения; (2) общий ответ - количество тромбоцитов 30000 или более, количество тромбоцитов более чем в два раза выше исходного уровня, и без кровотечений;  (3) нет ответа — это количество тромбоцитов менее 30 000 или менее чем двукратное увеличение от исходного уровня.

Из исследования исключались дети с тромбоцитопениями, имевшие любые нарушения со стороны стволовых клеток костного мозга, а также новые активные злокачественные новообразования, идентифицированные после включения больных в предыдущее исследование.

**Методы исследования.** В работе были использованы клинические (жалобы, анамнез заболевания и жизни, объективный осмотр), лабораторные (общий развернутый анали крови, бихимические анализы) и инструментальные (УЗИ внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки) методы обследования больных.

Диагностическая прогностическая модель оценки иммунной тромбоцитопении на основе фракции незрелых тромбоцитов проведена в частной лаборатории Бонецкого. Исследование костного мозга проводилось только в тех случаях, когда клинически и по данным ультразвукового исследования отмечалась умеренная спленомегалия и лимфоаденопатия.

**Статистическая обработка результатов исследования.** Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы «SPSS», версия 16.0 для Windows. Для расчета достоверности различий средних величин полученных результатов, применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при достижении вероятности p<0,05.

**Глава 3.** **Представлены результаты собственных исследований.**

**3.1. Впервые диагностированная/персистирующая и хроническая формы ИТП у детей: введение больных, основные этиологические моменты, диагностические критерии и лечение (сравнительный ретроспективный анализ).** В данной когорте исследования было 128 детей, разделенных на две группы: в первую группу вошли 77 (60,2%) детей с впервые выявленной/персистирующей формой ИТП, во вторую группу - 51 (39,8%) ребенок с хронической формой ИТП. Средний возраст в группах составил 4,8±0,41 и 11,3±1,39 лет, соответственно. При возрастной разбивке, в первой группе детей младше двух лет было 30 (38,9%), от 3 до 10 лет – 38 (49,4%) и старше 11 лет - 9 (11,7%) детей. Во второй группе детей младше 2-х лет составило 5 (9,8%), от 3-х до 10 лет – 19 (37,3%), и в возрасте старше 11 лет – 27 (52,9%) детей (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Исходные характеристики детей с впервые выявленной/персистирующей и хронической формы ИТП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Первая группа | Вторая группа | Р |
| Общее количество детей, n (%) | 77 (60,2%) | 51 (39,8%) | <0,001\* |
| Мальчики, n (%) | 41 (53,2) | 27 (52,9) | 0,295 |
| Девочки, n (%) | 36 (46,8) | 24 (47,1) | 0,374 |
| Возраст, n (%): <2 лет  3-10 лет  >11 лет | 30 (38,9)  38 (49,4)  9 (11,7) | 5 (9,8)  19 (37,3)  27 (52,9) | <0,001\*  <0,001\*  <0,001\* |
| Средний возраст, лет | 4,8±0,41 | 11,3±1,39 | <0,001\* |
| Недавно перенесенная инфекция | 47 (61,0) | 11 (21,6) | 0,183 |
| Недавняя иммунизации | 19 (24,7) | 5 (9,8) | 0,219 |
| Обострение хронической инфекции | 4 (5,2) | 28 (54,9) |  |
| Причина отсутствует | 7 (9,1) | 7 (13,7) | <0,001\* |
| Уровень гемоглобина при постановке диагноза, г/л | 117,4±4,29 | 121,3±5,73 | 0,281 |
| Количество тромбоцитов при постановке диагноза, х109 /л | 9,7±1,38 | 22,5±3,42 | <0,001\* |
| Количество тромбоцитов менее 10,0х109/л, n (%) | 61 (79,2%) | 13 (25,5%) | <0,001\* |
| Частота аспирации костного мозга, n (%) | 33 (42,8) | 29 (60,8) | <0,05\* |
| Терапия кортикостероидами, n (%) | 51 (66,2) | 47 (92,2) | <0,001\* |
| Терапия ВВИГ, n (%) | 19 (24,7) | 0 | <0,001\* |
| Терапия отсутствует, n (%) | 7 (9,1) | 4 (7,8) | <0,001\* |

Примечание: \*р<0,05 - статистически достоверно при сравнении между группами.

Сравнение двух групп выявило статистически значимый результат (р<0,001) в пользу детей младше 10 лет для впервые выявленной/персистирующей формы, и старше 10 лет - в пользу хронической формы. В нашем случае возраст пациентов на момент постановки диагноза был исследован как прогностический фактор, что согласуется с данными литературы [T. Kеuhne, et al., 2003; J. Glanz et al., 2008]. Кроме того, в нашем исследовании все формы заболевания показали почти одинаковую заболеваемость среди представителей обоих полов, что согласуется с результатами зарубежных исследований [P. Imbach et al., 2006].

Нами тщательно изучен анамнез заболевания с целью выявления возможных триггерных факторов, которые послужили вероятной причиной начала иммунной тромбоцитопении. Так, в певрой группе, перенесенные до начала заболевания (в сроки от 1 до 4 недель) инфекции были зарегистрированы у 47 (61,0%) детей. Из этого количества 76,6% (36 из 47 детей) приходилось на острые респираторные вирусные инфекции и 23,4% (11 из 47 детей) - на серологически подтвержденную инфекцию. На втором месте по причине ИТП оказалась совершившаяся незадолго до начала заболевания иммунизация, на что четко указали родители и были записи в амбулаторных карточках. Недавняя иммунизация имело место у 19 (24,7%) детей, обострение хронической инфекции – у 4 (5,2%), у остальных 7 (9,1%) - причина была неизвестна (таблица 3.1.1).

Во второй группе детей с ИТП, ситуация возможной причины заболевания отличалась. Так, в начальные сроки заболевания от 1 до 4 недель перенесенные инфекции были зарегистрированы у 11 (21,6%), недавняя иммунизация – у 5 (9,8%) детей. Родители 28 (54,9%) детей связали начало заболевания с обострением хронической инфекции. Во всех остальных случаях (7 детей из 51 ребенка, или 13,7%) родители детей не смогли указать причину. Постпрививочная реакция тромбоцитопении в основном наблюдалась у детей до двух лет, то есть младшего возраста. В группе детей с хронической формой ИТП наиболее вероятной причиной заболевания стало обострение хронической инфекции, а затем только острые респираторные инфекции и история недавней иммунизации (таблица 3.1.1).

В нашем исследовании предшествующая инфекция явилась пусковым моментом развития ИТП в детском возрасте, что согласуется с данными литературы. Так, в крупном одноцентровом исследовании история недавней инфекции на момент постановки диагноза сообщалась в 56% случаев при впервые диагностированных / персистирующих формах ИТП. Напротив, 77% пациентов с хроническим заболеванием не имели в анамнезе предшествующей инфекции [M. Elalfy et al., 2010].

Из проявлений геморрагического синдрома обращает внимание кровоточивость из слизистой оболочки и кровоподтеки на коже, а также отсутствие симптомов. Так, в первой группе детей с ИТП, кровотечение из слизистой оболочки наблюдалось у 59 (76,6%) из 77 детей, в то время как во второй группе ИТП количество детей с таким симптомом составило всего 9 (17,6%) детей из 51 ребенка, что статистически достоверно ниже значений первой группы (р<0,001). Намного реже в первой группе встречались кровоподтеки на коже, которые наблюдались только у 17 (22,1%) детей, во второй группе – кровоподтеки встречались у 36 (70,6%) детей, что статистически достоверно выше значений сравниваемой группы (р <0,001). Усиление менструального и желудочно-кишечного кровотечения достоверно выше втсреачлись во второй группе детей с ИТП. По остальным жалобам особой разницы между группами не наблюдалось. При этом жалобы не предъявляли в первой группе 13 (16,9%), во второй группе – 19 (37,3%) детей (р<0,001) (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Исходные проявления геморрагического синдрома у детей с впервые выявленной/персистирующей и хронической формой ИТП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Проявления геморрагического синдрома | Первая  группа, n (%) | Вторая группа, n (%) | Р |
| Кровотечения из слизистых полости рта | 59 (76,6) | 9 (17,6) | <0,001\* |
| Кровоподтеки на коже | 17 (22,1) | 36 (70,6) | <0,001\* |
| Петехии на коже | 24 (31,2) | 17 (33,3) | 0,342 |
| Носовые кровотечения | 21 (27,3) | 14 (27,4) | 0,271 |
| Гематурия | 7 (9,1) | 5 (9,8) | 0,248 |
| Усиление менструального кровотечения | 1 (1,3) | 1 (1,9) | <0,05\* |
| Желудочно-кишечные кровотечения | 1 (1,3) | 1 (1,9) | <0,05\* |
| Внутричерепное кровоизлияние | 0 | 0 | <0,05\* |
| Утомляемость | 7 (5,8) | 3 (5,8) | 0,349 |
| Нет жалоб | 13 (16,9) | 19 (37,3) | <0,001\* |

Примечание: \*р<0,05 - статистически значимо при сравнении между группами.

Среднее количество тромбоцитов на момент постановки диагноза составляло 9,7±1,38×109/л (диапазон от 2200 до 35000) в первой группе детей с ИТП и 22,5±3,42×109/л (диапазон от 3400 до 4700) – во второй группе детей с ИТП.  Тромбоциты ниже 10×109/л наблюдались у 61 из 77 детей с впервые выявленной/персистирующей ИТП (79,2%), в то же время этот показатель у детей с хронической ИТП составил 13 из 51 ребенка (25,5%), что значительно ниже, чем в сравниваемой группе (р <0,001) (таблица 3.1.3).

Из всего количества детей, аспирация костного мозга была проведена 67 (52,3%) детям в возрасте от 2-х лет и старше с целью подсчета миелограммы. Тринадцати (10,2%) детям стернальная пункция проведена при повторной госпитализации, хотя по записям в истории болезни показаний не наблюдалось. Аспирация костного мозга вообще не была проведена при болях в костях у 18 (14,2%), при лимфоаденопатии – у 11 (8,7%), при гепатоспленомегалии – у 3 (2,4%) детей, в одном случае имело место высокие цифры лейкоцитов. Анализ подсчета миелограммы изменений мегакариоцитарного ростка и полиморфности клеточного состава костного мозга не показал, не было разницы и при сравнении между группами.

Анализ лекарственной терапии в группах показал, что в группе детей с впервые выявленной/персистирующей формой ИТП лечение состояло из кортикостероидов у 51 ребенка (66,2%) и внутривенного иммуноглобулина - у 19 детей (24,7%), у остальных 7 детей (9,1%) - терапия не проводилась. В группе детей с хронической формой ИТП для лечения были использованы кортикостероиды у 47 из 51 ребенка (92,2%), а у остальных 4 (7,8%) проводилось симптоматическое лечение. Так, в группе детей с впервые выявленной и персистирующей ИТП из 51 ребенка, получавших кортикостероиды, полный ответ наблюдался у 7 (13,7%), общий ответ – у 30 (58,8%) и отсутствие ответа – у 14 (27,4%) детей. Из 19 детей, которым был назначен ВВИГ, полный ответ наблюдался у 5 (26,3%), общий ответ – у 11 (57,9%) и отсутствие ответа – у 3 (15,8%) детей. В группе детей хронической ИТП ответили полностью на лечение 4 (8,5%) ребенка, частично – 24 (51,1%) детей, и не ответили на лечение – 19 (40,4%) детей (рисунок 3.1.4).

%

Примечание: \*p <0,05 – достоверно при сравнении между группами

Рисунок 3.1.4 - Ответ на лечение, сравнительный анализ между группами.

В группе детей с впервые выявленной / персистирующей ИТП выявлена значимая разница в ответе на терапию, где первоначально на кортикостероиды положительно ответили 72,5% детей, а на терапию ВВИГ – 84,2% детей (р <0,001). При сравнении между группами кортикостероидной терапии имеется достоверная разница в ответе на терапию (р <0,001).

**3.2 Исследование фракции незрелых тромбоцитов при диагностике иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей.** Нами впервые выполнено исследование фракции незрелых тромбоцитов (IPF%) как предиктора иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Незрелые тромбоциты или по-другому ретикулированные тромбоциты — это тромбоциты, недавно выпущенные из костного мозга [А. Osei-Bimpong, 2009; G. Lippi et al., 2012].Наше исследование проводилось с сентября 2018 по март 2020 года, включающее 61 ребенок, из них 21 – это дети с впервые диагностированной ИТП; 20 – со вторичными тромбоцитопениями, вследствие различных онкогематологических заболеваний (не-ИТП) и 22 здоровых детей в качестве контрольной группы (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Параметры тромбоцитов у детей с ИТП, с не-ИТП и здоровых детей

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры тромбоцитов | Дети  с ИТП | Дети с  не-ИТП | Здоровые дети | Диапазон норм. значений |
| Всего, n | 21 | 20 | 22 |  |
| Мальчики, n (%) | 11 (52,4) | 12 (60,0) | 11 (50,0) |  |
| Девочки, n (%) | 10 (47,6) | 8 (40,0) | 11 (50,0) |  |
| Тромбоциты, 109/л | 53,6 ± 3,58 \* | 34,62±2,71 | 249,8±4,25 | 169-247,5 |
| MPV, (ƒL) | 10,92± 1,72 | 10,41± 1,63 | 9,71± 1,84 | 9,4-11,22 |
| IPF, (> %) | 17,79± 2,81\* | 7,33± 1,42 | 6,91± 1,57 | 1,1-15,1 |

Примечание: \*р <0,05 - статистически достоверно по сравнению с не-ИТП

и с контролем.

Количество тромбоцитов и средний объем тромбоцитов (MPV) также регистрировали в качестве сравнительных параметров. Полученные результаты показали, что среднее значение IPF% для детей с ИТП составлял 17,79% (р <0,0001), что достоверно выше по сравнению с детьми с не-ИТП и с контролем, значение которых соответственно составили 7,33% и 6,91% (диапазон нормальных значений 1,1-15,1%). Результаты исследования показали, что IPF% для пациентов с ИТП был значительно увеличен по сравнению с больными с не-ИТП и с контрольной группой (р <0,001) (таблица 3.2.2). Диагностическая чувствительность IPF% как прогностического биомаркера оказалась переменной, в то время как специфичность составила 70,48% и 70,51% (95% ДИ: от 67,22% до 71,79% и 95% ДИ: от 67,23 до 71,82%, соответственно) в обеих случаях. Чувствительность для ИТП и не-ИТП составила 86,27% и 43,39%, соответственно (р <0,001).

**3.3 Сравнительный анализ течения, клинико-лабораторных показателей и лечения хронической формы иммунной тромбоцитопении у детей и взрослых.** В данном разделе нами проведено сравнительное исследование, куда вошли 58 детей и 42 взрослых с хронической формой ИТП, которые получили стационарное лечение в гематологических отделениях Ошской межобластной взрослой и детской клинической больницы Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, в период с 2013 по 2020 годы.

При рассмотрении жалоб у детей, значимо выраженными по сравнению со взрослыми были кровотечения из слизистой полости рта, которые наблюдались у 47 (81,0%) из 58 детей (р <0,001). Остальные симптомы также присутствовали у детей, но они предъявлялись намного реже, чем у взрослых (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Исходные проявления геморрагического синдрома у детей и взрослых с хронической формой ИТП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Проявления геморрагического синдрома | Хроническая форма ИТП | | Р |
| дети  n (%) | взрослые  n (%) |
| Множественные петехии и экхимозы | 55 (94,8) | 41 (97,6) | 0,437 |
| Носовые кровотечения | 33 (56,9) | 35 (83,3) | <0,05 \* |
| Кровотечения из слизистой полости рта | 47 (81,0) | 19 (45,2) | <0,001\* |
| Усиление менструального кровотечения | 3 (5,2) | 8 (19,0) | <0,001\* |
| Маточные кровотечения | 0 | 3 (7,1) | <0,001\* |
| Желудочно-кишечные кровотечения | 1 (1,7) | 3 (7,1) | <0,05 \* |
| Гематурия | 2 (3,4) | 2 (4,76) | <0,05 \* |

Примечание: \*р<0,05 - статистически достоверно при сравнении между детьми и взрослыми.

В нашем исследовании 41 (70,7%) ребенок получал гормональную терапию (преднизолон, дексаметазон), 17 (29,3%) детей - комбинированную терапию с однократным включением ВВИГ. Лечение взрослых больных ИТП у всех 42 чел. включал только пероральный преднизолон. Спленэктомия, в связи с неэффективностью медикаментозной терапии была выполнена одному ребенку (1,7%) из 58 детей, и четырем (8,0%) взрослым из 42 пациентов. Спленэктомия проведенная у 4 взрослых пациентов оказалась излечивающей у 3 (75%) из 4 больных. У 1 пациента не было ответа на какое-либо лечение, включая спленэктомию, но дальнейшую судьбу проследить не удалось, из-за отъезда из страны. Что касается спленэктомированного ребенка, то операция прошла успешно и с полным выздоровлением.

При оценке ответа на терапию, полный ответ был зарегистрирован у 4 из 42 (9,5%) взрослых пациентов и у 9 из 58 (15,5%) детей с хронической формой заболевания. Общий ответ составил 64,3% или 27 из 42 у взрослых пациентов, и 60,3% или 35 из 58 у детей. В группе детей, четырнадцать из 58 (24,1%) были определены как не отвечающие на лечение, у них также не достигалось количества тромбоцитов выше 30,0×109/л, хотя наблюдалось значительное облегчение симптомов. В группе взрослых больных с ИТП, девятнадцать из 42 (45,2%) пациентов были классифицированы как не отвечающие на лечение, поскольку у них не достигалось количества тромбоцитов выше 30,0×109/л, но при этом наблюдалось облегчение симптомов (рисунок 3.3.2).

Примечание: \*p <0,05 – достоверно по сравнению с данными взрослых

Рисунок 3.3.2 - Результативность проводимой терапии у больных

с хронической формой ИТП.

На основании анализа данных пациентов, вошедших в наше исследование, мы постарались провести сравнительную оценку ИТП между взрослыми и детьми. Так, у детей соотношение среди мальчиков и девочек было в пользу первых, но девочки были старше возрастом (р = 0,001). У взрослых людей, ИТП больше встречалось у женщин, без разницы в возрасте между мужчинами и женщинами.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 7 из 58 детей (12,0%) и у 37 из 58 взрослых (63,8%) (р <0,0001). Имелось более чем одно сопутствующее заболевание у 10 детей и у 29 взрослых. Семейный анамнез тромбоцитопении отсутствовал как у детей, так и у взрослых. Проявления кровотечения чаще наблюдались у детей (55 из 58 детей или 94,8%, р <0,001), чем у взрослых пациентов (33 из 42, или 78,6%). Выбор диагностической процедуры и частота тестирования различались у детей и взрослых. Так, анализы на ВИЧ-инфекцию выполнены у всех больных ИТП. Тестирование на антифосфолипидные и антинуклеарные антитела, на Helicobacter pylori и гепатит C проводилось чаще (р <0,001) у взрослых, чем у детей.  Аспирация костного мозга была выполнена чаще у взрослых пациентов (37 из 42 пациентов, 88,1%; р <0,001), по сравнению с детьми (11 из 58 детей, 19,0%).

Среднее количество тромбоцитов на момент постановки диагноза составляло 15,35±0,27×109/л (диапазон 4,1-24,1) для детей и 20,1±0,38×109/л (диапазон 11,3-29,4) для взрослых. Количество тромбоцитов менее 20,0×10/л чаще обнаруживалось у детей (44 из 58 детей, 75,9%), чем у взрослых (4 из 42 взрослых пациентов, 9,5%) (р <0,001).  Это предполагает небольшое сходство количества тромбоцитов в диапазоне 20,0×109/л в обеих возрастных группах, и низкое количество тромбоцитов ниже этого значения у детей по сравнению со взрослыми, и наоборот высокое количество тромбоцитов у взрослых по сравнению с детьми выше этого значения. Ведение взрослых и детей в терапевтическом плане особо не отличалось, так как лечение в основном состояла из кортикостероидов, и в дополнении с ВВИГ у детей.

**3.4 Клиническая эффективность высокогорной климатотерапии у детей с хронической формой иммунной тромбоцитопении.** Высокогорная климатотерапия была проведена 37 детям с хронической формой ИТП по схеме: по 40 дней на протяжении 5 лет. При поступлении в высокогорный стационар у детей отмечались проявления геморрагического синдрома разной степени выраженности. Так, кровоподтеки наблюдались у всех детей, единичные петехии наблюдались у 35 (94,6%), кровотечения из слизистой полости рта – у 33 (89,2%) и носовые кровотечения – у 21 (56,8%) детей (рисунок 3.4.2).

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

Рисунок 3.4.2 - Выраженность геморрагического синдрома у детей

с хронической формой ИТП до лечения и в процессе высокогорной климатотерапии.

В общем анализе крови у детей с хронической формой ИТП на момент поступления в клинику наблюдалась гипохромная анемия (гемоглобин - 91,40±1,49 г/л, эритроциты - 3,46±0,04 х1012/л; цветной показатель - 0,8±0,01), число тромбоцитов составило 21,9±0,33×109/л (диапазон от 17,4 до 27,5×109/л). Значения остальных показателей гемограммы были в пределах нормальных колебаний.

По прибытию в высокогорный стационар Туя-Ашу (3200 м. н.у.м.), в первые три дня назначался строгий постельный режим. Проводился ежедневный врачебный осмотр за детьми и круглосуточное наблюдение дежурного врача по стационару. Признаки высотной болезни наблюдались в разной степени выраженности у 39 (78,0%) из 50 детей. Эти симптомы проходили в течение одной недели (в диапазоне от 3-х до 7-ми дней). Начиная с 10-го дня пребывания в горах наблюдалась положительная динамика в выраженности геморрагического синдрома, а на 20-й день геморрагический синдром наблюдался у только у небольшого числа детей, идет достоверное снижение всех симптомов к 30-му дню и к концу пребывания в горах (р <0,002). Начиная с 20-го дня наблюдалось повышение числа тромбоцитов, средние значения которой к концу срока лечения составили 32,01±1,46х109/л (р<0,002).

При проведении анализа критериев оценки ответа на терапию, полный ответ после первого курса высокогорной климатотерапии регистрировался у одного ребенка, после второго курса - у двух детей, после третьего курса – также у 2-х детей. Ситуация значительно улучшилась после четвертого и пятого курса лечения в горах, когда полный ответ имели 4 и 7 детей, соответственно (табл. 3.4.8).

Таблица 3.4.8 - Результаты лечения детей с хронической формой ИТП в процессе высокогорной климатотерапии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Результаты лечения | Курсы высокогорной климатотерапии | | | | |
| 2015 год  1-й курс | 2016 год  2-й курс | 2017 год  3-й курс | 2018 год  4-й курс | 2019 год  5-й курс |
| Полный ответ, n (%) | 1  (2,7) | 2  (5,4) \* | 2  (5,4) \* | 4  (10,8) \* | 7  (18,9) \* |
| Общий ответ, n (%) | 14  (37,8) | 20  (54,0) \* | 24  (64,8) \* | 25  (67,6) \* | 24  (64,8) \* |
| Отсутствие ответа, n (%) | 22  (59,4) | 15  (40,5) \* | 11  (29,7) \* | 8  (21,6) \* | 6  (16,2) \* |

Примечание: \*p<0,05 – достоверно по сравнению с показателями первого курса лечения высокогорной климатотерапии.

Общий ответ после первого курса высокогорной климатотерапии имели 14 детей (37,8), после второго курса – 20 детей (54,0%), после третьего курса – 24 ребенка (64,8), после четвертого курса – 25 детей (67,6%) и после пятого курса лечения – 24 ребенка (64,8%) (табл. 3.30). За счет увеличения числа детей с общим и полным ответом, отмечалось уменьшение количества больных детей, которые оставались без ответа на лечение. Так, количество детей, которые не ответили на высокогорную климатотерапию уменьшилось с 22 (59,4%) детей после первого курса лечения до 6 (16,2%) детей после пятого курса лечения (таблица 3.4.8).

На основе анализа полученных результатов оптимизации диагностики, течения и лечения иммунной тромбоцитопении у детей, разработан следующий оптимизированный алгоритм диагностики и введения пациентов с разными формами иммунной тромбоцитопении (рисунок 3.4.6):

**ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

**У ДЕТЕЙ**

При наличии проявлений геморрагического синдрома в клинике и тромбоцитопении в общем анализе крови

Исследование ретикулированных тромбоцитов - фракции незрелых тромбоцитов (IPF %)

Выявление прогностических факторов

1. возраст - старше 10 лет,
2. нет предшествующей инфекции,
3. характерны

кровоподтеки

1. возраст - младше 10 лет,
2. наличие предшествующей инфекцией,
3. характерно кровотечение из слизистой оболочки

Хроническая / рефрактерная форма

Впервые выявленная/персистирующая форма

**Лечение:**

1. Глюкокортикоидная

терапия

1. Внутривенный иммуноглобулин
2. Тромбоконцентрат



**Воздержаться**

**от лечения**

**При угрожающих состояниях**

**Высокогорная климатотерапия**

Рисунок 3.4.6 - Алгоритм обследования и лечения детей с иммунной тромбоцитопенией.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. У детей с впервые диагностированной/персистирующей формой иммунной тромбоцитопении определены прогностические характеристики: чаще обнаруживается у детей младше 10 лет, сопровождается предшествующей инфекцией, более характерно кровотечение из слизистой оболочки. Наоборот, при хроническом течении заболевания: чаще обнаруживается у детей старше 10 лет, предшествующая инфекция наблюдается только у 25,5%, более характерно появление кровоподтеков.
2. Показано, что ведение взрослых и детей в терапевтическом плане и их эффективность особо не отличались, и в основном состояла из кортикостероидов, в дополнении с внутривенным иммуноглобулином у детей. Имеются различия в клинических и лабораторных аспектах иммунной тромбоцитопении у детей и взрослых.
3. Установлено, что среднее значение фракции незрелых тромбоцитов (IPF%) для детей с иммунной тромбоцитопенией (17,79%, р <0,0001) достоверно превышает данные детей с не-иммунной тромбоцитопенией. Диагностическая чувствительность IPF% для иммунной тромбоцитопении составила 86,27% (р <0,0001), а для не-иммунной тромбоцитопении - 43,39%.
4. Эффективность высокогорной климатотерапии у детей с хронической формой иммунной тромбоцитопенией проявляется развитием стойкого ответа на терапию, который прогрессирует после каждого курса ежегодного лечения. Пятилетнее безрецидивное течение заболевание, то есть полное выздоровление от заболевания наблюдается у одного ребенка.
5. Разработан алгоритм обследования и лечения детей с иммунной тромбоцитопенией путем четкого их разделения на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза с учетом выявления диагностических и клинических критериев тяжести течения заболевания и ответа на лечение, включая высокогорную климатотерапию.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Необходимо индивидуализировать выбор метода терапии и сроков ее инициации, основываясь на изучении клинических и диагностических маркеров прогноза тяжести геморрагического синдрома и ответа на терапию. Использование прогностических параметров помогает в раннем выявлении детей, у которых ожидается короткая продолжительность заболевания без осложнений, с тем чтобы свести к минимуму их подверженность воздействию фармацевтических препаратов.
2. Использовать высокогорную климатотерапию как один из альтернативных методов лечения иммунной тромбоцитопении у детей с хронической формой, а также в случаях – рефрактерного течения заболевания.
3. Проводить определение ретикулированных тромбоцитов - фракции незрелых тромбоцитов (IPF%) на начальном этапе диагностики заболевания и включить данное обследование в перечень обязательных процедур, что позволит избежать выполнения аспирации костного мозга.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Эсенгелди кызы Айжамал** Сравнительная оценка эффективности методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [Текст] / Эсенгелди к. А, Канат к. Б., А. Жоомартова и др. // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.- 2017. - № 3. - С. 43-46.
2. Использование горного климата Кыргызстана в лечении больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [Текст] / Маришбек к. Э., Есенгелди к. А., А. А. Махмануров // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. -2018. - № 3. – С. 48-52.
3. **Эсенгелди кызы Айжамал**. Туберкулин ассоциированная тромбоцитопеническая пурпура у детей в Кыргызстане [Текст] / Эсенгелди к. А., С. М. Маматов, А. А. Махмануров // Вестник Ошского Государственного Университета. - 2018. - № 1. - С. 217-223; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [https://elibrary.ru/item.asp?id =32795598](https://elibrary.ru/item.asp?id%20=32795598).
4. **Эсенгелди кызы Айжамал**. Острая форма тромбоцитопенической пурпуры у детей – как осложнение после вакцинации (по материалам учебных учреждений Кыргызской Республики) [Текст] / Эсенгелди к. А., С. М. Маматов, А. А. Махмануров // Вестник Ошского государственного университета. - 2018. - № 1. – С. 220-228; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32795599>.
5. Использование высокогорного климата в терапии детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в Киргизской Республике [Текст] / С. М. Маматов, Эсенгелди к. А., А. А. Махмануров // Тромбоз, гемостаз и реология. – Москва, 2018. - № 3. – С. 24-27; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://thrj.ru/index.php/thrj/article/ view/160](https://thrj.ru/index.php/thrj/article/%20view/160).
6. Эффективность предпринятых методов лечения детей с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в Кыргызской Республике [Текст] / А. А. Махмануров, Эсенгелди к. А., С. М. Маматов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2018. – Том 18, № 9. – С. 52-56; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/14/239>.
7. **Эсенгелди кызы Айжамал**. Результаты лечения детей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой высокогорным климатом Кыргызстана [Текст] / Эсенгелди к. А., Г. Ш. Маймерова, С. М. Маматов // Бюллетень науки и практики. - Нижневартовск, 2019. - Т. 5, № 5. - С. 105-111; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi.org/10.33619/2414-2948/42 /14.
8. The use of an Alpine climate in the treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children of the Kyrgyz Republic [Текст] / S. M. Mamatov, Esengeldi к. A., V. Yethindra et al. // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. - 2020. – Vol. 11, № 2. – Р. 2498-2504; The same: [Electronic resource]. - Access mode: <https://ijrps.com/index.php/home/article/view/1251>.
9. Высокогорный климат в терапии иммунной тромбоцитопении у детей в Кыргызской Республике [Текст] / С. М. Маматов, Г. Ш. Маймерова, Эсенгелди к. А. и др. // Вопросы практической педиатрии. - Москва, 2020. - Том 15, № 1. - С. 81-86; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii / 2020/tom-15-nomer-1/37636](https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii%20/%202020/tom-15-nomer-1/37636).
10. **Эсенгелди кызы Айжамал** [Результаты лечения высокогорным климатом иммунной тромбоцитопении у детей в Кыргызской Республике (пятилетний анализ)](https://thrj.ru/index.php/thrj/article/view/260) [Текст] / Эсенгелди к. А. // Тромбоз, гемостаз и реология. - Москва, 2020. - № 3. - С. 94-98; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://thrj.ru/index.php/thrj/article/ view/260](https://thrj.ru/index.php/thrj/article/%20view/260).
11. **Эсенгелди кызы Айжамал** Терапия идиопатической тромбоцитопении, или иммунной тромбоцитопении (обзор литературы) [Текст] / Эсенгелди к. А., А. А. Садыкова, Г. Т. Каратаева и др. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2021. - Т. 21, № 5. - С. 143-148; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://vestnik.krsu. edu.kg/archive/165/ 6942.

**Эсенгелди кызы Айжамалдын «Кыргыз Республикасында идиоптикалык тромбоцитопениялык пурпур дартын аныктоону оптималдаштыруу жана дарылоонун натыйжалуу ыкмаларына салыштырмалуу баа берүү» деген темадагы 14.01.21 – гемотология жана кан куюу адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

**РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** иммундук тромбоцитопения, диагностика, дарылоо, бийик тоолуу климатотерапия, балдар, чоңдор.

**Изилдөөнүн объектиси**: оору алгач аныкталган/персистрленген жана ИТПнын өнөкөт формасы менен жабыркаган 223 бала, ошондой эле ИТПнын өнөкөт формасы менен жабыркаган 42 чоң адам.

**Изилдөөнүн предмети:** балдар жана чоңдордогу иммундук тромбоцитопенияны аныктоо жана дарылоо.

**Изилдөөнүн максаты:** иммундук тромбоцитопенияны аныктоонун жолдорун оптималдаштыруу жана дарылоодо жакынкы жана алыскы натыйжаларды изилдөөнүн негизинде, биринчи линиядагы медикаментоздук дарылоонун натыйжалуулугуна жана деңиз деңгээлинен бийик климаттык дарылоого салыштырмалуу баа берүү.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** жетиле элек тромбоциттердин фракциясынын негизинде иммундук тромбоцитопениянын жалпы клиникалык, лаборатордук жана диагностикалык божомолдоочу моделин баалоо

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.** ИТПнын алгач аныкталган/персистирленген формасынан жабыркаган балдарда божомолдоочу мүнөздөмө аныкталды: көбүнчө 10 жашка чейинки балдардан табылат (49,4%, каршысында 10 жаштан улуу балдарда 11,7%, р<0,001), кайталанма инфекция менен коштолот (66,2%, каршысында ИТПнын өнөкөт формасы менен жабыркаган балдарда – 25,5%, р<0,001), былжыр челден кан кетүү көбүрөөк мүнөздүү (63,6%, каршысында 11,7% – ИТПнын өнөкөт формасы менен жабыркагандарда – 39,2%, р<0,001). ИТПнын өнөкөт формасы менен жабыркашы 10 жаштан жогорку балда 37,3%, көп кездешет (52,9%, каршысында, 37,3%, р<0,001), кайталанма инфекция 25,5% гана байкалат (р<0,001), теринин канталап көгөрүшү көбүрөөк мүнөздүү (70,6%, р<0,001). Бийик тоолуу климатотерпия ИТПнын өнөкөт формасында туруктуу жооптун өнүгүшүн шарттайт: 37 баладан 28 бала (75,7%) дарылоого оң жооп берген, 1 балада беш жылдык кайталанбаган оорунун жүрүшү катталган. ИТП менен жабыркаган балдарда жетиле элек тробоциттердин фракциясынын аныкталышы, жүлүнгө аспирация жүргүзбөстөн, дартты эртелеп аныктоону шарттайт: методго диагностикалык сезимталдуулук – 86,27% түзөт.

**Колдонуу боюнча сунуштар:** аталган изилдөөнүн жыйынтыктарын адистешкен медициналык мекемелерге, ошондой эле медициналык билим берүү программаларына киргизүүгө болот.

**Колдонуу тармагы:** гематология, педиатрия, ички оорулар.

**РЕЗЮМЕ**

**диссертации Эсенгелди кызы Айжамал на тему «Оптимизация диагностики и сравнительная оценка эффективности методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры в Кыргызской Республике» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови**

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, диагностика, лечение, высокогорная климатотерапия, дети, взрослые.

**Объект исследования:** 223 ребенка с впервые диагностированной / персистирующей и хронической формой иммунной тромбоцтопении, а также 42 взрослых с хронической формой иммунной тромбоцитопении.

**Предмет исследования:** диагностика и лечение иммунной тромбоцитопении у детей.

**Цель исследования:** оптимизировать подходы к диагностике иммунной тромбоцитопении и дать сравнительную оценку эффективности медикаментозной терапии первой линии и высокогорной климатотерапии, на основе изучения ближайших и отдаленных результатов ответа на терапию.

**Методы исследования:** в работе были использованы клинические, лабораторные, морфологические, инструментальные методы обследования больных, а также определение фракции незрелых ретикулированных тромбоцитов.

**Результаты исследования**. У детей впервые диагностированной / персистирующей формой иммунной тромбоцитопении определены прогностические характеристики: чаще обнаруживается у детей младше 10 лет, сопровождается предшествующей инфекцией, более характерно кровотечение из слизистой оболочки. Наоборот, при хронической форме заболевания чаще обнаруживается у детей старше 10 лет, предшествующая инфекция наблюдается только в 25,5% случаев, более характерны кровоподтеки (70,6%, р<0,001). Высокогорная климатотерапия при хронической форме иммунной тромбоцитопении способствует развитию стойкого ответа в 75,7% случаев, у одного ребенка зарегистрировано пятилетнее безрецидивное течение заболевания. Определение фракции незрелых тромбоцитов (IPF%) у детей с ИТП способствует ранней диагностике заболевания, без проведения аспирации костного мозга.

**Рекомендации по использованию:** результаты данной работы внедрены в практику специализированных гематологических отделений лечебных учреждений Ошской области, а также в программу обучения студентов и клинических ординаторов медицинского факультета Ошского государственного университета.

**Область применения:** гематология, педиатрия, внутренние болезни.

**SUMMARY**

**of the dissertation of Esengeldi kyzy Aizhamal on the topic "Optimization of diagnosis and comparative evaluation of the effectiveness of treatment methods for idiopathic thrombocytopenic purpura in the Kyrgyz Republic" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.21 - hematology and blood transfusion**

**Key words**: immune thrombocytopenia, diagnosis, treatment, alpine climatotherapy, children, adults

**Object of study**: 223 children with newly diagnosed / persistent and chronic ITP, as well as 42 adults with chronic ITP

**Subject of research**: diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in children and adults

**The aim of the study**: to optimize approaches to the diagnosis of immune thrombocytopenia and to give a comparative assessment of the effectiveness of first-line drug therapy and high-mountain climatotherapy, based on the study of immediate and long-term results of the response to therapy.

**Research methods**: general clinical, laboratory and diagnostic prognostic model for assessing immune thrombocytopenia based on immature platelet fraction.

**Research results.** In children with a newly diagnosed / persistent form of ITP, prognostic characteristics were determined: it is more often found in children under 10 years of age (49.4%, on the contrary, 11.7% in children over 10 years of age, p<0.001), accompanied by a previous infection (66.2% , on the contrary 25.5% - in children with chronic ITP, p<0.001), bleeding from the mucous membrane is more characteristic (63.6%, on the contrary 39.2% - in chronic ITP, p<0.001). The chronic form of ITP is more often found in children older than 10 years (52.9%, on the contrary 37.3%, p<0.001), previous infection is observed only in 25.5% (p<0.001), bruising is more common (70.6%, p<0.001). Alpine climatotherapy in chronic ITP contributes to the development of a stable response: 28 (75.7%) of 37 children responded positively to treatment, one child had a five-year relapse-free course of the disease. Determination of the fraction of immature platelets (IPF%) in children with ITP contributes to the early diagnosis of the disease, without bone marrow aspiration: the diagnostic sensitivity of the method is 86.27%.

**Recommendations for use**: the results of this study should be implemented in the practice of medical specialized institutions, as well as in medical education programs.

**Scope:** hematology, pediatrics, internal medicine.