

*Н.А.Тиллабоев*  
*3 курс магистра терапии*  
*Д.М.Исмоилов*  
*3 курс магистра терапии*  
*Андижанский государственный медицинский институт*  
*Андижан, Узбекистан*

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ  
СОСТОЯНИЕ ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИЕЙ  
КРОВЕТВОРЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ**

*Резюме.* Впервые на основе применения современных цитологических методов исследования (компьютерная морфометрия лимфоцитов и сканирующая электронная микроскопия клеток периферической крови) доказано, что удаление селезенки у больных тяжелой АА приводит к клинико-гематологической компенсации заболевания и переходу тяжелой степени заболевания в нетяжелую форму. Компьютерной морфометрией установлено, что спленэктомия приводит к изменению соотношения лимфоцитов: у большинства больных АА доля малых лимфоцитов увеличивается, а процент средних и особенно больших лимфоцитов уменьшается, что свидетельствует об эффективности ее использования.

**Ключевые слова:** апластической анемии (АА) и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), гистосовместимого донора, содержание гемоглобина.

*N.A. Tillaboev*  
*3rd course master of therapy*  
*D.M. Ismoilov*  
*3rd course master of therapy*  
*Andijan State Medical Institute Andijan, Uzbekistan*

## CLINICAL PICTURE AND MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF HEMOPOESIS IN PATIENTS WITH DEPRESSION OF HEMOPOTIATION BEFORE AND AFTER SPLENECTOMY

**Summary.** For the first time, based on the use of modern cytological research methods (computer morphometry of lymphocytes and scanning electron microscopy of peripheral blood cells), it was proved that removal of the spleen in patients with severe AA leads to clinical and hematological compensation of the disease and the transition of a severe degree of the disease to a mild form. Computer morphometry revealed that splenectomy leads to a change in the ratio of lymphocytes: in most AA patients, the proportion of small lymphocytes increases, and the percentage of medium and especially large lymphocytes decreases, which indicates the effectiveness of its use.

**Key words:** aplastic anemia (AA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), histocompatible donor, hemoglobin content.

**Введение.** В последние годы отмечается рост заболеваемости системы крови вообще, апластической анемии (АА) и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), в частности. Развивающиеся в связи с угнетением костномозгового кроветворения выраженный геморрагический синдром, глубокая анемия и частые инфекционные осложнения являются основными причинами смерти больных АА, особенно ее тяжелой формы (Идельсон Л.И. и соавт., 1984; Михайлова Е.А и соавт., 1997; Алексейчик А.В. и Алейникова О.В., 1998; Vacigalupo A. et al., 2000; Young N.S. et al., 2000).

Летальность этого заболевания при использовании только общепринятой терапии (глюкокортикоиды, анаболические гормоны, гемотрансфузии) продолжает оставаться на высоком уровне (Савченко В.Г. и соавт., 1995; Heimpel H., 2000; Camitta ВМ. et al., Doney K., 2002). Определенные успехи, достигнутые в терапии больных за последние годы,

связаны с применением иммуносупрессивной терапии (ИСТ), трансплантации костного мозга (ТКМ) и горноклиматического лечения. Для большинства больных именно они являются наиболее эффективной терапией выбора, о чем свидетельствуют целый ряд опубликованных работ, в результате проведенных многоцентровых рандомизированных исследований (Пивник А.В. и соавт., 1992; Михайлова Е.А. и соавт., 1997; Масчан А.А. и соавт., 1998; Шилова Е.Р. и соавт., 1998; Горбунова Н.В. и соавт., 1998; Gratwohl A. et al., 1996; Storb R., 1997; Vacigalupo A., 2002). Но в литературе имеются и противоречивые данные, свидетельствующие об отсутствии выраженного положительного эффекта от применения ИСТ, а также о «циклоспориновой зависимости» при лечении АА ( Bridges R. et al., 1987; Hinterberger M. et al., 1989).

ТКМ имеет весьма ограниченное применение из-за дороговизны операции, трудности подбора гистосовместимого донора, предоперационной подготовки больного, стоимостью операции, возможности проведения такой операции только в стерильных условиях высокоспециализированной клиники.

Что касается (ИТП), то настоящий уровень медицинской науки предусматривает использование следующих методов лечения:

а) глюкокортикоидной терапии, б) внутривенного введения иммуноглобулина,

в) комбинированного назначения глюкокортикоидов и иммуноглобулина,

г) препаратов интерферона,

д) введение антирезус-Б-сыворотки,

е) переливания

тромбоцитарной массы (Никитин Д.О., 1998; Бокарев И.Н., 1999; George J.M. et al., 1996; Blanchette V., 2000; Sutor A. et al., 2001; McMillan R., 2002). Однако следует иметь в виду, что ни один из вышеперечисленных методов

терапии не имеет подтверждения его эффективности в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях (Бокарев И.Н., 1999).

**Цель исследования:** изучение клинической картины и изменений структурно-функционального состояния гемопоза у больных апластической анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой до и после спленэктомии и в отдаленном периоде (через 3, 6 месяцев и 1 год) после удаления селезенки.

**Материалы и методы исследование.** Контингент обследуемых составили 64 больных, из них 28 чел. с АА отнесенных по критериям Samitta В.М. et al. (1975) ) к тяжелой форме и 36 чел. с ИТП. Больные были распределены следующим образом. Среди больных АА 14 пациентов, после спленэктомии составили - I группу. II-ая группа из 14 чел., - которым проведена общепринятая медикаментозная терапия. Среди пациентов ИТП, I группу составили - 18 больных с ИТП, которым проведена спленэктомия. II группа - 18 больных с ИТП в процессе общепринятой медикаментозной терапии.

**Результаты исследование.** Больные АА в зависимости от исходного состояния были отнесены по критериям Samitta В.М. et al. (1975) к тяжелой степени, у которых число ретикулоцитов составляло менее 1% после коррекции, тромбоцитов - меньше критического уровня ( $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и гранулоцитов - менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Общая клинико-гематологическая характеристика больных АА до начала спленэктомии и к моменту оценки результатов его применения выглядела следующим образом. Возраст больных составил от 15 до 49 лет, с давностью болезни - от 1 месяца до 12 лет. Преобладали молодые пациенты с почти равным соотношением мужчин и женщин. Развитие АА у 16 больных можно было с некоторой долей вероятности связать с действием определенных факторов. Так, у 8 больных развитие заболевания было предположительно связано с гриппом и переохлаждением, у 6 человек -развилась вслед за ангиной, у одного больного началу болезни способствовал сильнейший загар на озере Иссык-

Куль. У 1 женщины заболевание развилось в период беременности. На возможность этиологической роли приведенных нами факторов указывают исследования Файнштейна Ф.Э., Турбиной Н.С. (1987), Раимжанова А.Р. (1988). Причины болезни у остальных пациентов не установлены, они отнесены к идиопатической группе, что соответствует также литературным данным (Идельсон Л.И., 1984; Раимжанова А.Р., 1988; Савченко В.Г., 1990).

Из сопутствующих заболеваний у больных АА диагностированы: хронический бронхит у 2 больных, хронический холецистит — у 2 чел., хронический простатит - у 3 чел. и у 2 пациентов отмечен геморрой. Двое больных в прошлом до болезни перенесли аппендэктомию.

До начала спленэктомии больные (14 чел.) получали следующую общепринятую медикаментозную терапию: преднизолон в достаточных дозировках (60-90 мг/сутки) внутрь; анаболические гормоны (метандростенолон или ретаболил); компонентную гемотерапию (переливание донорского тромбоконцентрата, эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма).

На момент перевода больных I группы в отделение общей хирургии Национального госпиталя, проявления анемического синдрома встречались в виде общей слабости и утомляемости у 13 (92,9%) больных; одышки и сердцебиения при небольшой физической нагрузке - у 10 (71,4%) чел. Несколько реже встречались головокружение и головная боль, зарегистрированные только у 9 (64,3%) пациентов. Геморрагический синдром имел место не у всех больных: у 4 (28,6%) из них - единичные геморрагические высыпания на коже и кровоточивость десен и у 2 (14,3%) пациентов имелись единичные кровоподтеки. Наши данные соответствуют исследованиям Раимжанова А.Р. (1988); Михайловой Е.А. и соавт. (1997).

У больных II группы до начала медикаментозной терапии анемический синдром встречался в виде общей слабости и утомляемости у всех 14 (100,0%) больных; одышки и сердцебиения при небольшой физической нагрузке - у 12 (85,7%) чел. Намного чаще встречались проявления

головокружения и головной боли, зарегистрированные у 13 (92,9%) пациентов. Геморрагический синдром имел место также у всех больных: у 10 (71,4%) из них - множественные геморрагические высыпания и кровоподтеки на коже, носовые и десневые кровотечения и у 4 (28,6%) пациентов имелись единичные высыпания, кровоподтеки и кровоточивость десен.

В подготовительном этапе перед оперативным вмешательством больные продолжали получать преднизолон (дозу которой увеличивали за 3 дня до операции в два раза), переливание эритроцитарной массы, двух- или трехкратно  $4\frac{1}{2}$  дозы донорского тромбоконцентрата и свежезамороженную плазму. Таким образом, подъем количества тромбоцитов достигали  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  и выше, который обеспечивает достаточный гемостаз для проведения спленэктомии. Всем больным спленэктомию проводили открытым доступом. Наиболее часто выполнялась верхнесрединная лапаротомия (разрез брюшной стенки), а также косой разрез в левом подреберье параллельно реберной дуге. Операция выполнялась под общим наркозом. Операцию СЭ 11 (78,6%) больных перенесли хорошо, 3 (21,4%) - удовлетворительно. У 2 (14,3% пациентов послеоперационный период протекал тяжело: отмечалось носовое кровотечение, которое купировалось введением свежезамороженной плазмы. Послеоперационный период длился 7-10 дней, где пациентам был обеспечен круглосуточный уход, обработка раны и т.д. Дальнейшие наблюдения показали; начиная с 5-го дня пребывания в клинике, наблюдалось улучшение субъективного состояния пациентов, но проявления анемического синдрома оставались также выраженными.

При исследовании гемограммы в обеих группах выявлена панцитопения и относительный лимфоцитоз. Число эритроцитов варьировало от  $1,7$  до  $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ . Содержание гемоглобина у 94,5% больных колебалось от 65 до 110 г/л, и только у одного оно составило 118 г/л. У всех больных выявлена тромбоцитопения: среднее количество тромбоцитов равнялось  $28,4 \pm 4,86 \times 10^9/\text{л}$ , с индивидуальными колебаниями от 12,8 до  $35,1 \times 10^9/\text{л}$ .

Показатели белой крови проявлялись лейкопенией, число лейкоцитов колебалось в пределах от  $1,3$  до  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарная формула оставалась без изменений, количество лимфоцитов равнялось  $59,1 \pm 3,25\%$ . В 1-ой группе больных, которым выполнена СЭ, в первые сутки после удаления селезенки отмечалось существенное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина. Так, количество эритроцитов было снижено в 1,2 раза, а гемоглобина — в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), что естественно объясняется кровопотерей во время операции, хотя проводилась коррекция переливанием эритроцитарной массы. В течение пребывания в стационаре существенных изменений со стороны красной крови в сторону повышения или уменьшения в дальнейшем не отмечалось.

**Выводы.** 1. Спленэктомия способствует значительному снижению проявлений анемического и геморрагического синдромов, удлинению продолжительности ремиссии заболевания у больных тяжелой апластической анемией, переходу тяжелой степени в нетяжелую.

2. В результате удаления селезенки наблюдается улучшение гемоглобинизации и поверхностной архитектоники эритроцитов, повышение пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга и уменьшение степени неэффективного эритропоэза.

3. Компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови и сканирующая электронная микроскопия выявила выраженные изменения в морфологии лимфоцитов и эритроцитов у больных апластической анемией по сравнению с нормой: значительное увеличение площади лимфоцитов и цитоплазменоядерного соотношения, появление в кровотоке патологических, дегенеративно-измененных форм эритроцитов. Спленэктомия способствовала достоверному уменьшению размеров лимфоцитов по данным компьютерной морфометрии и качественному изменению эритроцитов периферической крови при проведении сканирующей электронной микроскопии.

4. У больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой спленэктомия способствует значительному повышению уровня тромбоцитов, и уменьшению проявлений геморрагического синдрома.

5. Доказательством эффективности спленэктомии у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой послужило исследование тромбоцитограммы: достоверно увеличивается количество нормальных пластинок и форм раздражения, за счет уменьшения старых и дегенеративно измененных форм тромбоцитов.

#### **Список литературы:**

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Шилова Е.Р. Реологические и иммунологические показатели крови у больных гипопластической анемией, получавших антилимфоцитарный глобулин. // Гематолог.и трансфузиол. - 1991. - №5. - с.28-31.
2. Абрамов М.Г. Прижизненное гистологическое изучение костного мозга (трепанобиопсия) как метод клинического исследования // Тер. архив. - 1968.-№4.-С.35-40.
3. Алексейчик А.В., Алейникова О.В. Иммуносупрессивная терапия в лечении тяжелых форм приобретенной апластической анемии у детей. // Гематол и трансфузиол. - 1998. -т.43. - №5. - с.45-48. Гаврилов О.К., Турбина Н.С. Тромбоцитопении // Депрессии кроветворения. - М.: Медицина, 1987. — с. 181-191.
4. Горбунова Н.В., Куприна Е.С., Обухова Е.Е. и др. Применение циклоспорина А при тяжелых аутоиммунных болезнях и апластической анемии. // Гематол. и трансфузиол. - 1998.- т.43.- №5.- с.44
5. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. - Л.: Медицина, 1977. - 208 с.

6. Миррахимов М.М., Раимжанов А.Р. Регуляция гемопоэза у здоровых людей и у больных апластической анемией в условиях высокогорья. // Вестник АМН СССР. - 1990. - №9. - с.41-47.
7. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Маслова Е.Р., Устинова Е.Н. Лечение апластической анемии антилимфоцитарным глобулином. // Тер. архив.- 1997.- №7.- с.33-39.
8. Mazzucconi M.G., Francesconi M., Fidani P. et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a multicentric protocol // Haematologia -1985.-N70.-P.329.
9. McMillan R. Classical management of refractory adult immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. // Blood. - 2002. - Т.16. - N1. - P.51-57.
10. Medeiros D., Buchanan G.R. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus // Curr. Opin. Pediatr. - 2000. - N12. - P. 4-9.
11. Meidlinger P., Knobl P., Jager U. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-supported combined immunosuppressive therapy (antilymphocyte globulin, cyclosporine, and methylprednisolone) in patients with aplastic anemia: tolerability, efficacy, and changes in the progenitor cell compartment. // Ann Hematol. - 1999. - Jul. - 78(7). - p.299-300.
12. Melenhorst JJ., van Krieken JH., Dreef E. et al. T cells selectively infiltrate bone marrow areas with residual haemopoiesis of patients with acquired aplastic anaemia. // British Journal of Haematology. 1997.- vol.99.- №3.- p. 517-9.
- 13.. Miller A.M. Hematopoietic growth factors in autologous bone marrow transplantation. // Semin. Oncol. - 1993. - 20. - p.88-95.
14. Miyazaki M., Iton H., Kaiho T. et al. Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Am. J. Roentgenol. - 1994. - N 163. - P. 123-131.
15. Morikawa K., Ueda J., Nakashita BV. Acquired aplastic anaemia. // Jap.J.Med. - 1995. -vol.132. - N 16. - p. 1021-26.