

А.Н. Богданов^{1,2}, В.В. Тыренко¹, С.Г. Щербак²

Изменения системы крови при ревматических заболеваниях

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. Показано, что ревматические заболевания в 50% случаев сопровождаются изменениями системы крови, которые требуют своевременной верификации и дифференциальной диагностики с болезнями системы крови. Наиболее характерны и разнообразны гематологические нарушения при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, однако патология системы крови возможна при любой нозологической форме. Представлен обзор о причинах, особенностях диагностики и лечения анемий, нейтропений, тромбоцитопений при заболеваниях соединительной ткани. Рассматриваются отдельные вопросы патогенеза изменений системы крови при ревматических заболеваниях. Отдельно обсуждаются вопросы диагностики солидных и гематологических опухолей при ревматических заболеваниях и их сочетаний. Приведены клинические и лабораторные изменения, не характерные для ревматических заболеваний, при которых необходимо проведение дополнительных исследований для выявления гематологического диагноза. Показано, что изменения системы крови часто встречаются при ревматических заболеваниях и могут быть их первой манифестацией, возникают в процессе заболевания и требуют полноценного обследования пациентов для верификации диагноза.

Ключевые слова: ревматические заболевания, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, онкологические заболевания, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, диагностика.

Введение. Ревматические заболевания (РЗ) включают более 150 нозологических форм, многие из которых сопровождаются развитием изменений системы крови. Первой манифестацией РЗ могут быть анемия, тромбоцитопения, лейкопения, бицитопения и панцитопения, резкое ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что нередко приводит к ошибочной диагностике системного заболевания крови. Наиболее часты и вариабельны нарушения гемограммы при системной красной волчанке (СКВ), причем гематологические изменения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения) входят в диагностические критерии СКВ, разработанные Американской коллегией ревматологов [3]. Реже нарушения системы крови развиваются при ревматоидном и ювенильном артрите, синдроме Шегрена, смешанном заболевании соединительной ткани, системной склеродермии, дерматомиозите, системных васкулитах [6, 7, 19]. Необходимо иметь в виду, что гематологические изменения, прежде всего на фоне медикаментозной терапии, описаны практически при всех РЗ.

Анемии – наиболее частая гематологическая патология при РЗ, частота которой превышает 50% [5, 18]. Основные причины анемического синдрома: 1) анемии хронических заболеваний; 2) железodefицитные анемии; 3) аутоиммунные гемолитические анемии; 4) анемии, обусловленные хронической почечной недостаточностью. Значительно реже развиваются анемии на фоне проводимой терапии, сидеробластная, В-дефицитная и апластическая анемии, синдром активации макрофагов и тромботическая микроангиопатия [4; 18; 19; 20].

Анемии хронических заболеваний – наиболее частый вид анемии, который выявляется более чем у 50% больных СКВ и ревматоидным артритом, реже при других РЗ, и характеризуется нормохромной или гипохромной анемией легкой или средней степени, коррелирующей с активностью основного заболевания [5, 18].

В патогенезе анемии хронических заболеваний имеют значение: 1) нарушение реакции гемопоэтических клеток на эритропоэтин вследствие его ингибции провоспалительными цитокинами; 2) снижение реакции клеток-предшественниц эритропоэза на эритропоэтин; 3) наличие антител к эритропоэтину [14, 18].

Антитела к эритропоэтину обнаруживаются более чем у 20% больных СКВ, крайне редко – при других РЗ. Наличие антител коррелирует с активностью основного заболевания и тяжестью анемии, причем титр антител к эритропоэтину увеличивается при нарастании анемического синдрома.

Применение препаратов эритропоэтина для лечения анемии хронических заболеваний у больных РА и СКВ часто сопровождается хорошим эффектом, однако данное лечение не рекомендуется. Это обусловлено: 1) умеренной выраженностью анемии (уровень гемоглобина обычно выше 80–90 г/л), которая купируется при успешном лечении основного заболевания; 2) частым возникновением антиэритроцитарных антител, ингибирующих эндогенный эритропоэтин; 3) увеличением риска развития парциальной красноклеточной аплазии [10, 18].

Хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) у больных РЗ занимает второе место после анемии хронических заболеваний, однако не имеет характерных особенностей. Основными причинами ЖДА являются меноррагии и кровопотери из желудочно-кишечного тракта вследствие применения нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин и пероральных антикоагулянтов [18].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) длительное время считалась основным видом анемий при СКВ. В последующем было установлено, что положительная проба Кумбса, выявляющаяся у 30–65% больных, лишь у 10% сопровождается развитием АИГА.

У больных СКВ с развитием АИГА часто выявляются антифосфолипидные антитела, тромбозы, тромбоцитопения и патология почек, что может быть обусловлено развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). Обнаружены достоверные корреляции между маркерами АФС и АИГА: антикардиолипиновые антитела (АКЛ) выявляются у 12–30%, волчаночный антикоагулянт (ВА) – у 15–34% больных СКВ, при развитии АИГА в 75% случаев выявляются АКЛ и ВА. Таким образом, 1) роль АИГА при СКВ часто переоценивается; 2) при развитии АИГА у больных СКВ необходимо исключить АФС [8, 10, 15, 18]. Течение АИГА у больных РЗ обычно неагрессивное и для лечения достаточно стандартной терапии глюкокортикостероидами *per os* в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки, реже используются пульс-терапия и внутривенное введение иммуноглобулина [8, 18].

Иммунные апластические синдромы. У больных СКВ могут возникать антитела не только к клеткам периферической крови, но и к клеткам костного мозга. Это может вызывать развитие иммунных апластических синдромов: апластической анемии, парциальной красноклеточной аплазии и амегакариоцитарной аплазии [4, 29].

Иммунные апластические синдромы развиваются при активном течении РЗ или на фоне иммуносупрессивной терапии, различаются характером поражения крови и костного мозга: при апластической анемии выявляется панцитопения периферической крови и тотальная аплазия костного мозга; парциальная красноклеточная аплазия сопровождается глубокой анемией при нормальном уровне лейкоцитов и тромбоцитов и резким изолированным угнетением эритроидного роста костного мозга; амегакариоцитарная аплазия манифестирует глубокой тромбоцитопенией и изолированным угнетением мегакариоцитарного роста [1, 4, 29].

При морфологическом исследовании костного мозга выявляется гипоклеточность, признаки морфологической дисплазии различных ростков кроветворения, возможно также развитие вторичного миелофиброза и некрозов костного мозга. В патогенезе иммунного поражения клеток костного мозга при СКВ имеют значение Т-опосредованная ингибция гемопоэза, в меньшей степени – аутоантитела и иммунные комплексы [4, 18].

Анемии на фоне хронической почечной недостаточности и миелотоксического действия медикаментов при РЗ не имеют отличий от этих видов анемий при других заболеваниях. Редкими, но очень опасными осложнениями являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и синдром активации макрофагов [6, 20, 30].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – наследственное или приобретенное нарушение ферментативного метаболизма фактора Виллебранда, приводящее к диссеминированной блокаде артериол тромбоцитарными гиалиновыми тромбами и развитию тромбоцитопении, гемолитической анемии и ишемических поражений головного мозга. Выделяют 3 варианта заболевания: 1) наследственный (врожденный дефицит фермента ADAMTS-13 (a desintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 modif-13); 2) цитотоксический (на фоне лечения); 3) аутоиммунный, обусловленный антителами к ферменту ADAMTS-13 [20, 30].

Сочетание тромбоцитопении и неиммунной гемолитической анемии при отсутствии дефицита ADAMTS-13 получило название тромботической микроангиопатии (ТМА) и встречается при многих заболеваниях, среди которых гемолитико-уремический синдром, аутоиммунные заболевания, прием медикаментов, ВИЧ-инфекция, опухоли, ДВС-синдром [20, 22, 30].

Частота ТТП/ТМА при СКВ достигает 0,5–2,0%, реже этот синдром возникает при других РЗ, особенно на фоне лечения [20]. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, геморрагическим синдромом в связи с развитием тромбоцитопении потребления, гемолитической анемией с отрицательной прямой пробой Кумбса, неврологическими расстройствами (атаксия, гемипарезы, нарушения зрения) и повреждением других органов и систем вследствие ишемических повреждений микроциркуляторного русла тромбоцитарными гиалиновыми тромбами [2, 20, 30]. Дифференциальный диагноз сложен и должен проводиться с иммунными тромбоцитопениями, АИГА и АФС [2, 20]. При иммунной форме заболевания важное значение для постановки правильного диагноза имеет молекулярно-генетическое исследование с целью выявления нарушений фермента ADAMTS-13 [30].

Синдром активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром) – редкое, но тяжелое осложнение РЗ, характеризующееся лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, анемией и тромбоцитопенией, реже лейкопенией, высоким уровнем ферритина, триглицеридов и ферментов печени [6, 19]. Развивается вследствие неопухолевой пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов, которые фагоцитируют гемопоэтические клетки в различных органах, а также в связи с гиперпродукцией цитокинов. Синдром активации макрофагов может быть первичным (врожденным) и вторичным (на фоне инфекций, опухолей, ряда медикаментов и аутоиммунных заболеваний). Среди РЗ развитие данного синдрома наиболее часто на-

блюдается при СКВ, синдроме Стилла и ювенильном артрите [6, 19].

В дифференциальной диагностике анемического синдрома у больных РЗ важное значение имеют определение уровня ретикулоцитов (диагностика гемолитической анемии), креатинина (диагностика хронической почечной недостаточности), определение антиэритроцитарных антител (диагностика АИГА). Наиболее часто возникает необходимость дифференцировать хроническую ЖДА и анемию хронических заболеваний. При анемии хронических заболеваний, как и при ЖДА, может быть снижен уровень сывороточного железа, однако концентрация ферритина, в отличие от ЖДА, всегда в пределах нормы [18].

Наиболее часто при РЗ развивается анемия хронических заболеваний, в патогенезе которой основное значение имеет концентрация провоспалительных цитокинов. В этой связи анемия является маркером активности РЗ и уменьшается при его успешном лечении. При СКВ, кроме того, тяжесть анемии коррелирует с активностью (индекс SLAM) и индексом повреждений SDI, поэтому оценка тяжести анемии может использоваться для мониторинга активности СКВ и прогнозирования повреждений органов и систем [10; 18].

Лейкопения может протекать с равномерным уменьшением содержания всех видов лейкоцитов, однако основное значение имеет нейтропения (количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Вероятность инфекционных осложнений невелика при легкой степени нейтропении (нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), но резко увеличивается при средней (нейтрофилов от $1,0$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и особенно тяжелой степени нейтропении – агранулоцитозе (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Наряду с количеством нейтрофилов в развитии вторичных инфекций имеют значение скорость развития и длительность нейтропении, костномозговой резерв клеток миелоидного ряда, абсолютное количество моноцитов и функциональная активность фагоцитов [1, 12].

В генезе нейтропении важную роль играют антитела к нейтрофилам, однако четкой связи между количеством нейтрофилов и циркулирующих антинейтрофильных антител не выявлено, поскольку наличие и выраженность нейтропении обусловлены также возможностью антител распознавать антигенные детерминанты на поверхности клеток, активностью комплемента и активностью фагоцитоза [12].

Верификация аутоиммунного характера нейтропении должна проводиться по меньшей мере по двум тестам (агглютинация гранулоцитов и иммунофлюоресценция), однако в связи с малым титром и низкой avidностью выявить антитела к нейтрофилам удается далеко не всегда [12, 25].

Первичная аутоиммунная нейтропения (АИН) характеризуется отсутствием связи с другой патологией, среди которой наибольшее значение имеют РЗ и заболевания системы крови.

Первичная АИН, возникающая у новорожденных с частотой 1:100 000 и у 95% пациентов спонтанно исчезающая в возрасте 2–3 лет, обычно характеризуется средней степенью нейтропении ($0,5–1,0 \times 10^9/\text{л}$) и латентным течением: тяжелые инфекции (пневмония, сепсис, менингит) возникают в 10–12% случаев [12].

Хроническая первичная АИН в 70% случаях диагностируется у женщин, редко склонна к спонтанным ремиссиям, но обычно протекает латентно. У 40% пациентов нейтропения сопровождается анемией и/или тромбоцитопенией, причем антинейтрофильные антитела выявляются лишь в 1/3 случаев. Диагноз первичной АИН правомочен после исключения вторичной нейтропении.

При необходимости лечения хронической первичной АИН (рецидивирующие инфекционные осложнения, планирующееся оперативное вмешательство) методом выбора являются препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) по 5–10 мг/кг в течение 3 дней. Цель лечения – повышение уровня нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, общая длительность терапии и необходимость повторных курсов лечения дискутируются.

Назначение глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов сопряжено с возможностью развития побочных эффектов и рекомендуется прежде всего при вторичной АИН. Внутривенное введение иммуноглобулина G блокирует ретикулоэндотелиальную систему и уменьшает образование антител, однако препарат эффективен лишь у 50% пациентов, а длительность ответа не превышает 1–2 недели [12].

Для лечения могут использоваться также плазмаферез и моноклональные антитела, прежде всего Campath-1H – антитело к CD52 [12].

Вторичная аутоиммунная нейтропения чаще всего возникает при РЗ (особенно у больных СКВ и синдромом Фелти), значительно реже – при инфекциях, солидных и гематологических опухолях, эндокринных и неврологических заболеваниях, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и почек, на фоне медикаментозного лечения [12, 21].

Причиной вторичной АИН могут быть не только антитела, но и периферическая секвестрация нейтрофилов, ингибция клеток-предшественниц гранулопоэза в костном мозге и их повышенный апоптоз. Вторичная АИН, как и первичная АИН, часто сочетается с анемией и тромбоцитопенией. При успешном лечении основного заболевания купируется и вторичная АИН [14].

Синдром Фелти – редкий вариант серопозитивного ревматоидного артрита, ассоциирующийся с развитием нейтропении и часто спленомегалии. В генезе нейтропении имеют значение деструкция нейтрофилов антителами и иммунными комплексами, а также ингибция гранулопоэза в костном мозге провоспалительными цитокинами [12]. В результате нередко развивается резкая нейтропения ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) с тяжелыми инфекционными осложнениями.

Препаратами выбора для лечения синдрома Фелти являются метотрексат, циклоспорин А и лефлюномид.

Глюкокортикостероиды в подавляющем большинстве случаев противопоказаны. При отсутствии эффекта возможно проведение спленэктомии, однако это значительно увеличивает частоту послеоперационного сепсиса [12].

При инфекционных осложнениях хороший эффект оказывают препараты Г-КСФ, способствующие увеличению количества циркулирующих нейтрофилов и улучшают результаты лечения. В связи с вероятностью обострения артрита и риском развития вторичного лейкоцитокластического васкулита дозу Г-СФ при синдроме Фелти обычно уменьшают до 3 мг/кг. Длительность лечения, как и у больных первичной АИН, дискутируется [12].

В ряде случаев синдром Фелти сопровождается не только нейтропенией, но и увеличением количества больших гранулярных лимфоцитов – гетерогенной популяции клеток, включающей натуральные киллеры и активированные цитотоксические Т-клетки. Экспансия этих клеток может быть реактивной, но чаще обусловлена появлением клона с вероятностью развития опухоли системы крови – лейкемии из больших гранулярных лимфоцитов [16].

Развитие нейтропении наблюдается почти у 50% больных СКВ, однако АИН встречается реже, чем АИГА и аутоиммунная тромбоцитопения. С другой стороны, более чем у 50% пациентов выявляются антинейтрофильные антитела при отсутствии нейтропении, что, возможно, связано с дефектами фагоцитоза. Значение иммунной нейтропении при СКВ подтверждается корреляцией между уровнем нейтрофилов и анти-Ro/SSA антител, а также выявлением антител к стволовым кроветворным клеткам (CD34+), что может сопровождаться ингибцией гемопоэза *in toto* [12].

Основой лечения вторичной АИН у больных СКВ является контроль заболевания иммуносупрессивными препаратами. При тяжелой нейтропении в редких случаях может использоваться препараты Г-КСФ, однако у 1/3 больных это приводит к обострению СКВ [12].

Актуальность своевременного выявления и контроля нейтропении при СКВ обусловлена тем, что инфекционные осложнения у этой группы пациентов встречаются в 8 раз чаще, чем при других РЗ. При проспективном исследовании частоты «больших» инфекций у пациентов с СКВ (сепсис, пневмония, пиелонефрит, эндокардит, менингит, тяжелые инфекции мягких тканей, распространенный Herpes Zoster) установлено, что их развитию способствуют лечение преднизолоном в течение последних 3-х месяцев, специфическое поражение легких, тяжелая лейкопения и генетическая предрасположенность, особенно полиморфизм генов, кодирующих фактор некроза опухоли, маннозо-связанный лектин и рецептор FcγIIa [11; 24].

Тромбоцитопения – снижение количества тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Критериями легкой, средней и тяжелой степени тромбоцитопении является уровень тромбоцитов соответственно выше $100 \times 10^9/\text{л}$, выше $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2].

Основные причины развития тромбоцитопении при РЗ: 1) иммунные; 2) антифосфолипидный синдром; 3) васкулит; 4) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; 5) синдром активации макрофагов; 6) применение медикаментов [6, 13, 26, 27, 30].

Иммунные тромбоцитопении характеризуются уменьшением продолжительности жизни тромбоцитов вследствие повышенного разрушения антитромбоцитарными антителами. Иммуноопосредованная тромбоцитопения может быть первичной (иммунная тромбоцитопеническая пурпура) и вторичной (развивается при других аутоиммунных заболеваниях).

Развитие иммунных тромбоцитопений обусловлено увеличением деструкции или снижением продукции тромбоцитов [13, 28]. Деструкция тромбоцитов играет главную роль в генезе первичных и вторичных иммунных тромбоцитопений. Причиной является дисрегуляция Т-регуляторных клеток и Thу-2 цитокинов и повышение уровня костимуляторных молекул, что приводит к пролиферации CD4+ и Т- и В-клеточной кооперации и генерации высокоаффинных антител против неизмененных антигенов тромбоцитов, чаще всего главных и наиболее иммуногенных белков мембраны – интегрина $\text{aIIb}\beta 3$ (гликопротеин IIb/IIIa) и гликопротеина Ib/IX [2, 13]. Покрытые антителами тромбоциты фагоцитируются Fcγ рецепторами моноцитов и макрофагов, расположенными преимущественно в селезенке и печени, в результате чего продолжительность их жизни снижается с 8–10 до 1–2 дней, а иногда – до нескольких часов [13, 28].

Антитела к тромбоцитам и, возможно, Т-клетки ингибируют развитие мегакариоцитов *in vitro* и могут приводить к апоптозу и интрамедуллярной деструкции тромбоцитов *in vivo*. Это является одной из причин неэффективности спленэктомии и обуславливает значение и эффективность использования агонистов рецепторов тромбоцита при рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикостероидами и спленэктомии [13, 28].

Дифференциальный диагноз иммунной тромбоцитопенической пурпуры и иммунной тромбоцитопении при СКВ нередко весьма сложен. При первично-хроническом течении СКВ единственным симптомом на протяжении нескольких лет может быть изолированная тромбоцитопения. В этом случае правильный диагноз может быть поставлен либо грамотным клиницистом, который обратил внимание на нетипичные для иммунной тромбоцитопенической пурпуры проявления (значительное ускорение СОЭ, фотосенсибилизация, алоpecia) и назначил дополнительное обследование для выявления иммунологических маркеров СКВ, или, чаще, при прогрессировании заболевания и развитии типичной клинической картины.

Тромбоцитопения, чаще легкой и средней степени, выявляется у 20–30% больных СКВ [3, 31, 32]. Главную роль в деструкции тромбоцитов у больных СКВ, как и при иммунной тромбоцитопенической пурпуре, играют аутоантитела к мембранным гликопротеинам тромбоцитов, однако у 1/3 выявляются

аутоантитела к тромбopoэтину, отсутствующие при других PЗ.

Клиническая картина при тромбоцитопении у больных СКВ не отличается от иммунной тромбоцитопенической пурпуры и характеризуется развитием геморрагического синдрома, тяжесть которого коррелирует с количеством тромбоцитов. Выраженный геморрагический синдром возникает у 40% больных с количеством тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, однако вероятность летального исхода даже при тяжелой нелеченой тромбоцитопении у больных СКВ не превышает 5% [13, 31, 32].

Иммунная тромбоцитопения при СКВ напрямую не связана с повреждением внутренних органов и увеличением риска летального исхода, но ведет к более высокому риску осложнений и ухудшению прогноза. Это подтверждается достоверно более высоким уровнем индекса кумуляции необратимых повреждений (SLICC/ACR Damage Index), прежде всего почек и сердечно-сосудистой системы, у больных СКВ по сравнению с контролем [31].

Стандартное лечение, включающее глюкокортикоиды, иммуноглобулин и спленэктомию, при иммунной тромбоцитопении у больных СКВ оказывает эффект реже, чем при иммунной тромбоцитопенической пурпуре. Это обусловлено сложным генезом тромбоцитопении, в котором деструкция тромбоцитов в селезенке является далеко не единственным механизмом [13, 31, 32]. При рефрактерности к стандартной терапии используются моноклональные антитела (алемтузумаб, ритуксимаб), иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин), цитостатические препараты (винбластин, винрестин, циклофосфан), интерферон- α , даназол [2, 13]. Обнадёживающие результаты получены при лечении больных рефрактерной иммунной тромбоцитопении новыми миметиками рецепторов тромбopoэтина: ромиплостимом (энплейтом) и элтромбофагом [28].

Иммунная тромбоцитопения у больных СКВ может сочетаться с иммунной гемолитической анемией [15]. В этом случае заболевание нередко рефрактерно к стандартной терапии, но отвечает на лечение ритуксимабом и мофетила микофенолатом [13]. В патогенезе иммунной тромбоцитопении у ревматических больных важное значение имеют также антифосфолипидный синдром и иммунокомплексный васкулит.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клинико-лабораторный синдром, который связан с синтезом антифосфолипидных антител и характеризуется венозными и/или артериальными тромбозами, различными формами акушерской патологии (чаще всего – привычным невынашиванием беременности) и тромбоцитопенией [3]. Антифосфолипидные антитела, включающие волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину, ассоциированы с повышенным риском тромбозов. Сложности верификации диагноза обусловлены: 1) выявлением тромбоцитопении у 25–30% больных АФС; 2) возможностью развития АФС в дебюте СКВ (вторичный АФС на фоне СКВ в на-

стоящее время не выделяется); 3) выявлением антифосфолипидных антител у 20–70% больных иммунной тромбоцитопенической пурпурой [3, 13]. В этой связи при любой тромбоцитопении необходимо учитывать возможность развития АФС и проводить скрининг на антифосфолипидные антитела.

Иммунокомплексный васкулит с активацией комплемента имеет важное значение среди причин, обуславливающих худшие результаты лечения иммунной тромбоцитопении у больных СКВ. Комплемент играет ведущую роль в воспалении и тромботических осложнениях, ассоциированных с развитием СКВ и АФС. Ассоциированный с тромбоцитами C4d выявляется почти у 20% больных СКВ, обычно при наличии волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител. Активация комплемента и повышенный уровень антифосфолипидных антител (без развития АФС) сопряжены с увеличением вероятности тромбозов при СКВ [22, 23].

Тромбоцитопения вследствие использования медикаментов может возникать на фоне применения нескольких сотен лекарственных препаратов и развивается вследствие токсического действия на костный мозг или иммунной деструкции тромбоцитов [13, 28]. Диагноз медикаментозно индуцированной тромбоцитопении обоснован, если: 1) лечение препаратом предшествует развитию тромбоцитопении; 2) отсутствует связь с другим медикаментом; 3) другие причины тромбоцитопении исключены; 4) после отмены препарата происходит восстановление исходного уровня тромбоцитов; 5) при возобновлении лечения вновь развивается тромбоцитопения [8]. Все эти признаки редко удается увидеть, так как больные получают большое количество препаратов, еще сложнее выявить ассоциированные с медикаментами антитела [13, 28].

Возможными механизмами развития индуцированной медикаментами тромбоцитопении являются: 1) иммунные комплексы; 2) индукция антител; 3) специфические антитела; 4) конформационные изменения антигенов тромбоцитов на фоне лечения, в результате чего они распознаются как антигены или в комплексе с медикаментом становятся гаптенами; 5) иммунная или неиммунная супрессия мегакариоцитов; 6) тромботическая микроангиопатия [15, 26]. Тромбоцитопению могут индуцировать большое количество препаратов, используемых для лечения PЗ (соли золота, хинолины, сульфасалазин, все биологические препараты), что необходимо учитывать в клинической практике [13, 28].

Сочетание ревматических и онкологических заболеваний. В течение длительного времени известно, что у больных PЗ чаще, чем в популяции развиваются некоторые злокачественные опухоли. Проспективные исследования, включающие десятки тысяч больных, подтвердили достоверное увеличение частоты онкогематологических заболеваний, прежде всего, неходжкинских лимфом и рака легкого [7, 9, 17, 27].

Гематологические изменения при солидных опухолях можно условно разделить на 2 группы: 1) связанные с воздействием новообразования на костный мозг и повторными кровопотерями; 2) обусловленные метастазами в костном мозге [1]. У первой группы больных типичная гемограмма характеризуется гипохромной или нормохромной анемией, лейкомоидной реакцией нейтрофильного типа и тромбоцитозом. При метастазах солидной опухоли в костном мозге в клинической картине могут преобладать «гематологические» проявления (анемический, геморрагический синдромы, оссалгии), которые имитируют системные заболевания крови. Обычно в этих случаях выявляется лейкомоидная реакция нейтрофильного типа в сочетании с анемией, нередко в сочетании с тромбоцитопенией; реже – панцитопения и изолированная тромбоцитопения [1].

Наиболее частым онкогематологическим заболеванием у больных РЗ являются неходжкинские лимфомы; возможно развитие острого лейкоза, миелодиспластического синдрома и других гемобластозов [7, 17, 26, 27]. В ряде случаев начало онкогематологических заболеваний, прежде всего у детей, характеризуется преобладанием в клинической картине мышечных и суставных болей, причем артралгии и миалгии могут наблюдаться даже чаще, чем в дебюте ювенильного артрита [26]. В этих случаях лишь выявление анемии, геморрагического синдрома и тромбоцитопении позволяет вести диагностический поиск в правильном направлении.

Для своевременного выявления онкогематологического заболевания необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение. При выявлении изменений, не характерных для ревматических болезней (лимфоаденопатия, спленомегалия, цитопения, моноцитоз, лимфоцитоз, псевдопельгеровская аномалия нейтрофилов, признаки дисплазии кроветворения), необходимы дополнительные исследования (стерильная пункция, иммунофенотипирование, трепанобиопсия, биопсия лимфатических узлов) с целью верификации гематологического диагноза.

При двухростковой цитопении или панцитопении необходимо исследование костного мозга (стерильная пункция и/или трепанобиопсия) для исключения миелодиспластического синдрома и апластических синдромов.

Таким образом, изменения системы крови часто встречаются при РЗ, могут быть их первой манифестацией, возникать в процессе развития заболевания, его осложнений, медикаментозной терапии и в каждом случае требуют полноценного обследования пациентов для верификации диагноза.

Литература

1. Клиническая гематология: руководство для врачей / ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб: Фолиант, 2008. – 488 с.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: руководство для практикующих врачей / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Литтерра, 2009. – 688 с.
3. Ревматология: национальное руководство / ред. Е.Л. Насоновой и В.А. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
4. Agarwall, V. Unusual haematological alterations in rheumatoid arthritis / V. Agarwall, A. Sachdev // J. postgrad. med. – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 60–61.
5. Al-Ghamdi, A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study / A. Al-Ghamdi, S.M. Attar // Ann Saudi med. – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 189–193.
6. Arlet, J. B. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: a report of case and review of literature / J.B. Arlet [et al.] // Ann. rheum. dis. – 2006. – Vol. 65, № 12. – P. 1596–1601.
7. Askling, J. Haemopoetic malignancy in rheumatoid arthritis / J. Askling [et al.] // Ann. rheum. dis. – 2005. – Vol. 64, № 10. – P. 1414–1420.
8. Baek, S.W. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases / S.W. Baek [et al.] // Korean j. hematomol. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 111–117.
9. Bernatsky, S. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? / S. Bernatsky [et al.] // Best pract. res. clin. rheumatol. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 539–547.
10. Bertoli, M. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA LI: Anaemia as a predictor of disease activity and damage accrual Rheumatology (Oxford) / M. Bertoli [et al.] // 2007. – Vol. 46 (9). – P. 1471–1476.
11. Brent, W. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus / W. Brent [et al.] // Arthritis rheum. – 2007. – Vol. 56, № 8. – P. 2679–2686.
12. Capsoni, F. Primary and secondary autoimmune neutropenia / F. Capsoni, P. Sarzi-Puttini, A. Zanella // Arthritis res. ther. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 208–214.
13. Cines, D.B. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia / D.B. Cines, H.L. Liebman, R. Stasi // Semin. hematomol. – 2009. – Vol. 46, Suppl. 2. – P. 2–14.
14. Dasanu, C.A. Moderate cytopenias in asymptomatic individuals: is screening for connective tissue diseases warranted? / C.A. Dasanu, C. Do // J. postgrad. med. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 178–179.
15. Duran, S. Features associated with and the impact of hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort / S. Duran [et al.] // Arthritis rheum. – 2008. – Vol. 59, № 9. – P. 1332–1346.
16. Ferniger, T.A. Unraveling the molecular events leading to the genesis of large granular lymphocytic leukemia reveals a new treatment strategy / T.A. Ferniger // Haematologica. – 2012. – Vol. 98, № 2. – P. 159.
17. Franks, A.L. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer / A.L. Franks, J.L. Slansky // Anticancer res. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 1119–1136.
18. Giannouli, S. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment / S. Giannouli [et al.] // Ann. rheum. dis. – 2006. – Vol. 65, № 2. – P. 144–148.
19. Hur, M. Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis / M. Hur [et al.] // J. Korean med. sci. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 695–698.
20. Mashhadi, M.A. Trombotic thrombocytopenic purpura and deep vein thrombosis as the presenting manifestations of systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature / M.A. Mashhadi, Z. Bari // J. med. sci. – 2011. – Vol. 16, № 8 – P. 1082–1088.
21. Muroi, K. A long course of leukocytopenia and splenomegaly with extramedullary hematopoiesis in the absence of clinically manifested rheumatoid arthritis / K. Muroi [et al.] // J. cli. exp. hematomol. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 163–166.
22. Peerschke, E.L. Serum complement activation on heterologous platelets associated with arterial thrombosis in patients with

- systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies / E.L. Peerschke [et al.] // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18, № 6. – P. 530–538.
23. Peerschke, E.I. Complement activation on platelet implications for vascular inflammation and thrombosis / E.I. Peerschke, W. Yin, B. Ghebrehiwet // *Mol. immunol.* – 2010. – Vol. 47, № 13. – P. 2170–2175.
24. Ruiz-Irastorza, G. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // *Arthritis res. ther.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 109–115.
25. Serraj, K. Drug-induced agranulocytosis in rheumatology / K. Serraj [et al.] // *Ann. boil. clin.* – 2007. – Vol. 65, № 4. – P. 431–436.
26. Tamashiro, M.S. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis as disease onset / M.S. Tamashiro [et al.] // *Clinics (San-Paulo)*. – 2011. – Vol. 86, № 10 – P. 1665–1669.
27. Theander, E. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren syndrome / E. Theander [et al.] // *Ann. rheum. dis.* – 2006. – Vol. 65, № 6. – P. 796–803.
28. Veneri, D. Thrombocytopenias: a clinical points of view / D. Veneri [et al.] // *Blood transf.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 75–85.
29. Wusthof, M. Severe aplastic anemia following leflunomid therapy / M. Wusthof [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 1016–1017.
30. Yamada, R. et al. A case of thrombotic thrombocytopenia purpura associated with systemic lupus erythematosus / R. Yamada [et al.] // *Autoimmune dis.* – 2011. – Published online 2011 July 11. doi: 10.4061/2011/483642.
31. Ziakas, P.D. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance / P.D. Ziakas [et al.] // *Ann. rheum. dis.* – 2005. – Vol. 64, № 9. – P. 1366–1369.
32. Ziakas, P.D. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia / P.D. Ziakas [et al.] // *Clin. exp. immunol.* – 2006. – Vol. 145, № 1. – P. 71–80.

A.N. Bogdanov, V.V. Tyrenko, S.G. Tscherbak

Changes of blood in rheumatic diseases

Abstract. *Rheumatic diseases in 50% of cases are followed by the changes of the hemic system that demand opportune verification and differential diagnostics with diseases of the hemic system. Haematological disorders are most typical and various in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis though the pathology of the hemic system is possible in any clinical entity. Here we present information about the causes, the specificity of the diagnostics and treatment of anaemia, neutropenia, thrombocytopenia with the diseases of the connective tissue.*

Discusses some questions of the pathogenesis of the changes in the blood in rheumatic diseases. The questions of diagnostics of solid and haematological tumors in rheumatic diseases and its combinations are discussed separately. Presented clinical and laboratory changes, uncharacteristic for rheumatic diseases, which is necessary to conduct further research to determine hematological diagnosis. It is shown that the changes of the blood are frequent in rheumatic diseases and may be their first demonstration, occur in the disease process and require a full examination of patients to verify the diagnosis.

Key words: *rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, cancer, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, diagnostics.*

Контактный телефон: 8-911-094-99-96; e-mail: kvasa@mail.ru