

УДК: 616.419-008:616.72-002.77

**РЕВМАТИК КАСАЛЛИКЛАРДА ҚОН ЯРАТИШ ТИЗИМИДАГИ ЎЗГАРИШЛАР**

Абдиев Каттабек Махматович, Хамраев Хамза Хамидуллаевич  
Самарқанд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

**ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Абдиев Каттабек Махматович, Хамраев Хамза Хамидуллаевич  
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

**CHANGES IN THE SYSTEM OF BLOOD CREATION IN RHEUMATIC DISEASES**

Abdiev Kattabek Makhmatovich, Khamraev Khamza Khamidullaevich  
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [kattabekabdiev1@gmail.com](mailto:kattabekabdiev1@gmail.com)

**Резюме.** Ревматик касалликлар (РК) ҳолатларининг тахминан ярмида қон яратиш тизимида ўзгаришлар кузатилади, шунинг учун уларни ўз вақтида аниқлаш ва қийсий таъхис ўтказиш муҳим. Айниқса, тизимли қизил югурук ва ревматоид артритда гематологик бузилишлар кенг ва хилма-хил намоён бўлади, бироқ қон тизими патологияси бошқа нозологик шаклларда ҳам учраши мумкин. Бириктирувчи тўқима касалликларида анемия, нейтропения ва тромбоцитопениянинг сабаблари, таъхис ва даволаш хусусиятлари қисқача ёритилган. Шунингдек, қон яратиш тизими ўзгаришларининг айрим патогенетик жиҳатлари ҳамда ревматик касалликлар билан қон ўсмалари комбинацияси масалалари кўриб чиқилган. Қон тизимидаги ўзгаришлар кўп ҳолларда касалликнинг дастлабки белгиси бўлиши мумкин, шу боис бундай беморлар тўлиқ ва чуқур текширувдан ўтказилиши лозим.

**Калит сўзлар:** ревматик касалликлар, тизимли қизил югурук, ревматоид артрит, саратон, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, таъхислаш.

**Abstract.** In approximately half of cases of rheumatic diseases, changes in the hematopoietic system are observed; therefore, their timely detection and differential diagnosis are of great importance. Hematological disorders are particularly common and diverse in Systemic lupus erythematosus and Rheumatoid arthritis, although blood system pathology may also occur in other nosological forms. The causes, diagnostic features, and treatment characteristics of anemia, neutropenia, and thrombocytopenia in connective tissue diseases are briefly outlined. In addition, certain pathogenetic aspects of hematopoietic system alterations and issues related to the combination of rheumatic diseases with hematologic malignancies are discussed. Changes in the blood system may often represent the initial manifestation of the disease; therefore, such patients require comprehensive and thorough examination.

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

**Кириш.** Ревматик касалликларда қон яратиш тизимида ўзгаришлар анемия, тромбоцитопения ва лейкопения, бицитопения ва панцитопения кўринишида бўлиши мумкин, бу эса қон яратиш тизими касалликларини нотўғри таъхисига олиб келиши мумкин. Тизимли қизил югурукда (ТҚЮ) гемограммада ўзгаришлар энг кўп учрайди ва ўзгарувчан бўлиб, бу ўзгаришлар (гемолитик анемия, лейкопения ва тромбоцитопения) Америкалик ревматологлар томонидан ишлаб чиқилган ТҚЮ таъхислаш мезонларига

киритилган [3,35]. Ревматоид артрит (РА), ювенильный артрит (ЮА), Шегрен синдроми, бириктирувчи тўқиманинг аралаш касалликлари, тизимли склеродермия, дерматомиозит ва тизимли васкулитда қон тизими бузилишлари нисбатан кам учрайди [6, 7, 19]. Шу билан бирга, гематологик ўзгаришлар кўпинча доривор терапия фонида деярли барча ҳолатларда кузатилиши мумкин.

Анемия ревматик касалликларда 50% дан ошади [5, 18]. Анемиянинг асосий сабаблари: 1)

сурункали касалликлар анемияси (СКА); 2) темир танқислиги анемияси (ТТА); 3) аутоиммун гемолитик анемия (АИГА); 4) сурункали буйрак етишмовчилиги анемияси. Сидеробластик, витамин В<sub>12</sub> - танқислиги ва апластик анемия (АА), макрофагларни фаоллашиш синдроми ва тромботик микроангиопатия (ТМА) ўтказиладиган даволаш фонида ривожланиш эҳтимоли анча кам [4, 18, 19, 20, 34].

Анемияларнинг энг кенг тарқалган тури СКА бўлиб, у ТҚЮ ва ревматоид артритда 50 фоиздан кўпроқ, бошқа ревматик касалликларда камроқ аниқланади. Анемия асосий касалликнинг фаоллиги билан боғлиқ, енгил ёки ўртача оғирликда нормохром ёки гипохром бўлади [5, 18, 33].

СКА патогенезида муҳим аҳамиятга эга: 1) гемапоэтик ҳужайраларнинг эритропоэтинга яллиғланишга қарши цитокинлар томонидан бостирилиши туфайли бузилган реакцияси; 2) эритропоэтинга эритропоэзининг ўтмишдош ҳужайраларининг жавобининг пасайиши; 3) эритропоэтинга антитаначалар мавжудлиги [14, 18].

Эритропоэтинга антитаначалар ТҚЮ билан касалланган беморларда 20 фоиздан кўпроқ, бошқа касалликларда кам учрайди. Антитаначалар титри асосий касаллик фаоллиги ва анемия оғирлиги билан боғлиқ.

РА ва ТҚЮ билан касалланган беморларда сурункали касалликлар анемиясини даволашда эритропоэтин дорилари кўпинча яхши таъсир кўрсатади, аммо бундай даволаш тавсия этилмайди. Бу қуйидагилар билан изоҳланади:

1. анемия одатда ўртача даражада (гемоглобин 80–90 г/л дан юқори) бўлиб, асосий касалликни даволаш билан бартараф этилади;

2. эндоген эритропоэтинни бостирувчи эритроцитларга қарши антитаначалар тез-тез ҳосил бўлади;

3. қисман қизил ҳужайрали аплазия ривожланиш хавфи ортади [10, 18, 33].

РК билан касалланган беморларда ТТА сурункали касалликлар анемиясидан кейин иккинчи ўринни эгаллайди, аммо характерли хусусиятларга эга эмас. ТТА сабаблари – ностероид яллиғланишга қарши дорилар, аспирин ва оғиз орқали антикоагулянтлар қабул қилиниши натижасида ривожланган меноррагия ҳамда ошқозон-ичак трактдан қон йўқотишлар ҳисобланади [18].

АИГА узоқ вақт тизимли қизил югурукда анемиянинг асосий тури ҳисобланган. Кейинчалик 30–65% беморларда аниқланган мусбат Кумбс синамаси фақат 10% ҳолларда АИГА билан боғлиқ экани маълум бўлди.

ТҚЮ билан касалланган беморларда антифосфолипид антитаначалар, тромбоз,

тромбоцитопения ва буйрак патологияси АИГА ривожланиши билан боғлиқ бўлиб, бу антифосфолипид синдром (АФС) билан изоҳланиши мумкин. АФС ва АИГА маркерлари ўртасида боғлиқлик аниқланган: антикардиолипин антитаначалар (АКЛ) 12–30%, қизилча антикоагулянти (ҚА) 15–34% ҳолларда, АИГА ривожланганда эса 75 фоизда АКЛ ва ҚА аниқланади. Шунинг учун: 1) ТҚЮ да АИГА роли кўпинча ортиқча баҳоланади; 2) АИГА ривожланганда антифосфолипид синдромни истисно қилиш керак [8, 10, 15, 18]. РК билан касалланган беморларда АИГА одатда агрессив эмас ва кунига 1–1,5 мг/кг дозада глюкокортикостероидлар билан даволаш етарли бўлади, пулстерапия ва иммуноглобулин кам қўлланилади [8, 18].

ТҚЮ билан касалланган беморларда нафақат периферик қон ҳужайраларига, балки суяк илиги ҳужайраларига ҳам антитаначалар пайдо бўлиши мумкин. Бу иммун апластик синдромлар (ИАС) ривожланишига олиб келади: апластик анемия, қисман қизил ҳужайрали аплазия ва амегакариоцитар аплазия [4, 29].

ИАС ревматик касалликларнинг фаол кечишида ёки иммуносупрессив терапия фонида ривожланади. Улар қон ва суяк илиги зарарланишининг табиати билан фарқланади: апластик анемияда периферик қонда панцитопения ва суяк илигининг тотал аплазияси аниқланади; қисман қизил ҳужайрали аплазияда лейкоцит ва тромбоцитлар нормал бўлган ҳолда чуқур анемия ва эритроид куртакнинг кескин қисилиши кузатилади; амегакариоцитар аплазия чуқур тромбоцитопения ва мегакариоцитар куртакнинг алоҳида қисилиши билан намоён бўлади [1, 4, 29].

Суяк илиги морфологиясида ҳужайралар таркибининг кескин камайиши, қон яратилишининг турли куртакларини морфологик дисплазияси, иккиламчи миелофиброз ва суяк илиги некрози аниқланади. Тизимли қизил югурукда суяк илиги ҳужайраларининг иммун зарарланиши патогенезида асосан гемапоэзининг Т-воситачилигидаги ингибицияси, камроқ даражада эса аутоантитаначалар ва иммун комплекслари иштирок этади [4, 18].

Сурункали буйрак етишмовчилиги фонида ривожланган анемия ва ревматик касалликларни даволашда қўлланиладиган дориларнинг миелотоксик таъсиридаги анемия бошқа касалликлардаги ушбу турдаги анемиялардан фарқ қилмайди. Кам учрайдиган хавфли асоратлар – тромботик тромбоцитопеник пурпура (ТТП) ва макрофагларни фаоллашиш синдроми (МФС) [6, 20, 30].

ТТП оғир касаллик бўлиб, у бутун организмда бош мия, юрак ва буйраклар каби

муҳим аъзоларга қон оқимини тўсиб қўядиган майда қон қуйқалари ҳосил бўлиши билан намоён бўлади. Касалликнинг 3 варианты ажратилади: 1) ирсий (ADAMTS-13 ферментининг туғма етишмовчилиги); 2) цитотоксик; 3) аутоиммун [20, 30].

ADAMTS-13 танқислиги бўлмаганда тромбоцитопения ва ноиммун гемолитик анемия биргаликда кузатилса, бу тромботик микроангиопатия (ТМА) деб аталади. ТМА гемолитик-уремик синдром, аутоиммун касалликлар, дорилар қабул қилиш, ОИВ инфекцияси, ўсмалар ва ТИТҚИС-синдром каби кўп ҳолатларда учрайди [20, 22, 30].

Тизимли қизил югурукда ТТП/ТМА частотаси 0,5–2,0% га етади, камроқ ҳолларда бу синдром бошқа касалликларда, айниқса даволаш жараёнида ривожланади. Клиникаси иситма, истеъмоли тромбоцитопениясига боғлиқ геморрагик синдром, манфий бевосита Кумбс синамаси билан гемолитик анемия, неврологик бузилишлар (атаксия, гемипарез, кўришнинг бузилиши) ва микроциркулятор ишемия туфайли аъзо-тизимларнинг тромбоцитли гиалин тромблар билан зарарланиши билан тавсифланади [2, 20, 30]. Қиёсий ташхис иммун тромбоцитопения, АИГА ва АФС билан ўтказилади [2, 20]. Иммун шаклида ADAMTS-13 ферменти бузилишини аниқлаш учун молекуляр-генетик текшириш муҳим [30].

МФС ревматик касалликларнинг кам учрайдиган, аммо оғир асорати бўлиб, иситма, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия ва тромбоцитопения, камдан-кам ҳолларда лейкопения, шунингдек ферритин, триглицеридлар ва жигар ферментлари юқори даражаси билан тавсифланади. У турли аъзоларда қон яратувчи хужайраларни фагоцитоз қилувчи Т-лимфоцитлар ва макрофагларнинг саратонсиз кўпайиши ҳамда цитокинлар ортиқча ишлаб чиқарилиши натижасида ривожланади. МФС бирламчи (туғма) ва иккиламчи (инфекциялар, ўсмалар, дорилар ва аутоиммун касалликлар сабабли) бўлиши мумкин. РК орасида ушбу синдромнинг ривожланиши кўпинча ТҚЮ, Стилл синдроми ва ювенил артритда кузатилади [6, 19].

РК билан касалланган беморларда анемик синдром қиёсий ташхисида ретикулоцитлар (гемолитик анемияни аниқлаш), креатинин (сурункали буйрак етишмовчилигини ташхислаш) ва антиэритроцитар антитаначаларни аниқлаш (АИГА ташхисида) муҳим. Кўпинча ТТА ва сурункали касалликлар анемиясини фарқлаш талаб этилади. Сурункали касалликлар анемиясида, ТТА каби, зардоб темири камаяди, аммо ферритин концентрацияси ТТА дан фарқли равишда одатда нормал бўлади [18].

СКА кўпинча ревматик касалликларда ривожланади ва унинг патогенезида яллиғланиш цитокинлари муҳим роль ўйнайди. Шунинг учун анемия РК фаоллигининг белгиси бўлиб, самарали даволашда камаяди. Тизимли қизил югурукда анемия оғирлиги зарарланиш индекси билан боғлиқ, шу боис у ТҚЮ фаоллигини кузатиш ва аъзо-тизимлар зарарланишини баҳолашда қўлланилиши мумкин [10, 18].

Лейкопения барча турдаги лейкоцитлар таркибининг бир хил камайишида юзага келиши мумкин, аммо нейтропения асосий аҳамиятга эга (нейтрофиллар сони  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Юқумли асоратлар эҳтимоли енгил нейтропениеда (нейтрофиллар сони  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) паст бўлади, лекин ўртача нейтропениеда (нейтрофиллар сони  $1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) ва айниқса нейтропениенинг оғир даражаси – агранулоцитозда (нейтрофиллар сони  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) кескин ошади. Иккиламчи инфекцияларнинг ривожланишидаги нейтрофиллар сони билан бир қаторда нейтропениенинг ривожланиш тезлиги ва давомийлиги, миелоид хужайраларнинг суяк илги захираси, моноцитларнинг мутлақ сони ва фагоцитларнинг функционал фаоллиги муҳим аҳамиятга эга [1, 12].

Нейтрофилларга антитаначалар нейтропения генезида муҳим рол ўйнайди, аммо нейтрофиллар сони ва айланма антинейтрофил антитаначалар титри ўртасида яққол боғлиқлик йўқ, чунки нейтропениянинг мавжудлиги ва оғирлиги антитаначаларнинг антиген детерминантларни таниб олиш қobiliяти, хужайра юзаси, комплемент фаоллиги ва фагоцитознинг фаоллигига ҳам боғлиқ [12].

Нейтропениянинг аутоиммун табиатини текшириш камида иккита синама (гранулоцитлар аглютинацияси ва иммунофлюоресценцияси) билан ўтказилиши керак, аммо паст титр ва паст авидлик туфайли нейтрофилларга антитаначаларни аниқлаш ҳар доим ҳам мумкин эмас [12, 25].

**Бирламчи аутоиммун нейтропения (БАН)** бошқа патология билан боғлиқ эмаслиги билан тавсифланади, айниқса РК ва қоннинг тизимли касалликларидан фарқланади.

БАН 1:100 000 частотада чақалоқларда учрайди ва 95% ҳолларда 2–3 ёшда ўз-ўзидан йўқолади. Одатда нейтропения ўртача даражада ( $0,5 - 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) бўлиб, яширин кечади; оғир инфекциялар (пневмония, сепсис, менингит) 10–12% ҳолларда ривожланади [12].

Сурункали БАН 70% ҳолларда аёлларда учрайди, камдан-кам ҳолларда ўз-ўзидан ремиссияга ўтади, аммо одатда яширин кечади. Беморларнинг 40 фоизиди нейтропения анемия ва/ёки тромбоцитопения билан бирга келади,

факат 1/3 ҳолларда нейтрофилларга антитаначалар аниқланади. БАН ташхиси иккиламчи нейтропения истисно қилинган кўйилади.

Сурункали БАН даволашни талаб қилса (такрорий инфекциялар, режалаштирилган операция), гранулоцитлар колониясини рағбатлантирувчи омил (Г-КРО) 5–10 мкг/кг дозада 3 кун давомида танлов усули ҳисобланади. Даволашнинг мақсади - нейтрофиллар даражасини  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  дан ортиқ бўлишига эришиш ҳисобланади, жами даволашнинг муддати ва такрорий даволаш курсларига эҳтиёж борлиги муҳокама қилинмоқда.

Глюкокортикостероидлар ва цитостатик дорилар ножўя таъсирлар эҳтимоли туфайли асосан иккиламчи аутоиммун нейтропениюни даволашда тавсия этилади. Г иммуноглобулинни вена ичига юбориш ретикулоэндотелиал тизимни блоклаб, антитаначалар ҳосил бўлишини камайтиради, аммо у фақат беморларнинг 50 фоизда самарали бўлиб, таъсири 1–2 ҳафта давом этади. Шунингдек, даволашда плазмаферез ва моноклонал антитаначалар ҳам қўлланилиши мумкин [12].

**Иккиламчи аутоиммун нейтропения (ИАН)** асосан ревматик касалликларда (айниқса ТҚЮ ва Фелти синдромида), камроқ ҳолларда инфекциялар, массив ва гематологик ўсмалар, эндокрин ва неврологик касалликлар, гемапозтик ўзак хужайра ёки буйрак трансплантациясидан кейин ҳамда дори-дармонлар фонида ривожланади [12, 21].

Иккиламчи аутоиммун нейтропениюга нафақат антитаначалар, балки нейтрофилларнинг периферик қонда парчаланиши, суяк илигида гранулопоз ўтмишдош хужайраларининг ингибицияси ва апоптознинг кучайиши ҳам сабаб бўлади. ИАН, БАН каби, кўпинча анемия ва тромбоцитопения билан бирга кечади. Асосий касаллик муваффақиятли даволанганда ИАН ҳам бартараф бўлади [14].

Фелти синдроми – нейтропения ва кўпинча спленомегалия билан кечадиган серологик мусбат ревматоид артритнинг кам учрайдиган вариантидир. Нейтрофилларни антитаначалар ва иммун комплекслар билан деструкцияси, шунингдек, суяк илигида гранулопозни ялтиғланишга қарши цитокинлар томонидан бостирилиши нейтропения генезида муҳим аҳамиятга эга [12]. Натижада, оғир нейтропения ( $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ) кўпинча оғир юқумли асоратлар билан ривожланади.

Фелти синдромина даволашда метотрексат, циклоспорин А ва лефлуномид танлов дорилари ҳисобланади. Глюкокортикостероидлар кўп ҳолларда қарши кўрсатилган. Самара бўлмаса, спленектомия ўтказилиши мумкин, аммо у

операциядан кейинги сепсис хавфини оширади [12].

Юқумли асоратларда Г-КРО дорилари самарали бўлиб, айланма нейтрофиллар сонини оширади ва даволаш натижаларини яхшилади. Артрит кучайиши ва иккиламчи лейкоцитокластик васкулит хавфи туфайли Фелти синдромида Г-КРО дозаси одатда 3 мкг/кг гача камайтирилади. Даволаш муддати, БАН да бўлгани каби, ҳозирча муҳокама қилинмоқда [12].

Баъзи ҳолларда Фелти синдроми нафақат нейтропения, балки йирик донатор лимфоцитлар сонининг кўпайиши билан ҳам кечади. Бу хужайралар табиий қотиллар ва фаоллашган цитотоксик Т-хужайралардан иборат гетероген популяциядир. Уларнинг кўпайиши реактив бўлиши мумкин, аммо кўпинча қон яратиш тизими ўсмаси – катта донатор лимфоцитлардан лейкоз ривожланиши билан боғлиқ клон пайдо бўлиши натижасида кузатилади [16].

Нейтропения ТҚЮ билан касалланган беморларнинг деярли 50 фоизда кузатилади, аммо БАН АИГА ва аутоиммун тромбоцитопенияга нисбатан камроқ учрайди. Бошқа томондан, беморларнинг 50 фоиздан ортиғида нейтропения бўлмаса ҳам антинейтрофил антитаначалар аниқланади, бу фагоцитоз нуқсонлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тизимли қизил югуруқда иммун нейтропениюнинг аҳамияти нейтрофиллар ва анти-Ro/SSA антитаначалар даражаси ўртасидаги боғлиқлик, шунингдек, гемапозтик ўзак хужайраларга (CD34+) антитаначаларни аниқлаш билан тасдиқланади, бу *in toto* гемопоэзни бостирилиши билан кечади [12].

ТҚЮ билан касалланган беморларда иккиламчи аутоиммун нейтропениюни даволаш учун асос касалликни иммуносупрессив дорилар билан назорат қилиш ҳисобланади. Камдан кам ҳолларда Г-КРО дорилари оғир нейтропениюни даволашда қўлланилиши мумкин, аммо беморларнинг 1/3 қисмида бу тизимли қизил югуруқнинг қайталанишига олиб келади [12].

Тизимли қизил югуруқда нейтропениюни ўз вақтида аниқлаш ва назорат қилиш муҳим, чунки бу беморларда юқумли асоратлар бошқа ревматик касалликларга қараганда 8 барабар кўп учрайди. Беморларда “асосий” инфекцияларни (сепсис, пневмония, пиелонефрит, эндокардит, менингит, юмшоқ тўқималар инфекциялари) истикболли ўрганиш шуни кўрсатдики, преднизолон билан сўнгги 3 ойда даволаш, ўпканинг ўзига хос зарарланиши, оғир лейкопения ва генетик (айниқса полиморфизм) мойиллик улар ривожланишига ҳисса қўшади [11, 24].

Тромбоцитопения - тромбоцитлар сонининг  $150 \times 10^9/\text{л}$  дан паст бўлиши. Енгил, ўртача ва оғир тромбоцитопениянинг мезонлари мос равишда

тромбоцитлар сони  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ,  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  ва  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  [1, 2].

Ревматик касалликларда тромбоцитопениянинг асосий сабаблари: иммун омиллар, антифосфолипид синдром, васкулит, тромботик тромбоцитопеник пурпура, макрофагларни фаоллашиш синдроми ва дори воситаларини қабул қилиш. [6, 13, 26, 27, 30].

**Иммун тромбоцитопения (ИТ)** антитромбоцитар антитаначалар таъсирида тромбоцитлар деструкцияси кучайиши ва улар умри қисқариши билан тавсифланади [13, 28]. Иммун воситачилигидаги тромбоцитопения бирламчи (иммун тромбоцитопеник пурпура) ва иккиламчи (бошқа аутоиммун касалликларда ривожланади) бўлиши мумкин.

Тромбоцитларнинг деструкцияси бирламчи ва иккиламчи ИТ генезида катта рол ўйнайди. Бу ҳолат тартибга солувчи Т-хужайралар ва Th2 цитокинлари регуляциясининг бузилиши ҳамда костимуляцион молекулалар даражасининг ошиши билан боғлиқ. Бу CD4+ Т- ва В-хужайралар ҳамкорлигини кучайтиради ва ўзгармаган тромбоцит антигенларига қарши юқори яқинликдаги антитаначалар ҳосил бўлишига олиб келади [2, 13]. Антитаначалар билан қопланган тромбоцитлар асосан талоқ ва жигардаги моноцитлар ва макрофаглар томонидан фагоцитланади, натижада уларнинг умри 8–10 кундан 1–2 кунгача, баъзан бир неча соатгача қисқаради [13, 28].

Тромбоцитлар ва эҳтимол Т-хужайраларга антитаначалар *in vitro* мегакариоцитлар ривожланишини сусайтиради, *in vivo* эса тромбоцитлар апоптози ва интрамедулляр деструкциясига олиб келади. Бу спленектомия самарасизлигининг сабабларидан бири бўлиб, глюкокортикостероидлар ва спленектомияга чидамли ҳолларда тромбопоэтин рецепторлари агонистларини қўллашнинг аҳамиятини асослайди [13, 28].

Тизимли қизил югурукнинг бирламчи сурункали кечишида алоҳида тромбоцитопения бир неча йил давомида ягона симптом бўлиши мумкин. Бундай ҳолда, тўғри ташхисни иммун тромбоцитопеник пурпуранинг атипик кўринишларга (ЭЧТ нинг сезиларли тезлашиши, фотосенсибилизация, алопеция) этибор қаратган ва тизимли қизил югурукнинг иммунологик белгиларини аниқлаш учун қўшимча текширув тайинлаган малакали шифокор ёки кўпинча касалликнинг кучайишида ва одатдаги клиник кўриниши ривожланганда ўтказиш мумкин.

Тизимли қизил югурикда 20–30% енгил ва ўртача тромбоцитопения аниқланади [3, 31, 32]. Тромбоцитлар мембранаси гликопротеидларига антитаначалар иммун тромбоцитопеник пурпурадаги каби тизимли қизил югурукда

тромбоцитлар деструкциясида асосий рол ўйнайди, аммо беморларнинг 1/3 қисмида тромбопоэтинга аутоантитаначалар мавжуд бўлиб, улар бошқа ревматик касалликларда бўлмайди.

Тромбоцитопениянинг клиник кўриниши ТҚЮ билан касалланган беморларда иммун тромбоцитопеник пурпурадан фарқ қилмайди ва геморрагик синдром ривожланиш билан тавсифланади, унинг оғирлиги тромбоцитлар сони билан боғлиқ. Оғир геморрагик синдром беморларнинг 40% да тромбоцитлар  $20 \times 10^9/\text{л}$  дан паст бўлганда кузатилади, аммо даволанмаган ҳолларда ҳам тромбоцитопениядан ўлим эҳтимоли 5% дан ошмайди [13, 31, 32].

Тизимли қизил югурукдаги ИТ ички аъзолар зарарланиши ва ўлим хавфи билан бевосита боғлиқ эмас, аммо асоратлар хавфини ошириб, прогнозни ёмонлаштиради. Назорат гуруҳига нисбатан ТҚЮ беморларида, айниқса буйрак ва юрак-қон томир тизими зарарланиши юқори экани тасдиқланган [31].

Глюкокортикостероидлар, иммуноглобулин ва спленектомия каби стандарт даво ТҚЮ даги иммун тромбоцитопенияда ИТП га нисбатан камроқ самарали. Бу тромбоцитопениянинг мураккаб генези билан боғлиқ бўлиб, талоқдаги деструкция ягона механизм эмас [13, 31, 32]. Стандарт терапияга рефрактерликда моноклонал антитаначалар (алемтузумаб, ритуксимаб), иммуносупрессантлар (азатиоприн, циклоспорин), цитостатиклар (винбластин, винрестин, циклофосфамид), интерферон- $\alpha$  ва даназол қўлланилади [2, 13]. Рефрактер ҳолларда тромбопоэтин рецептори миметиклари – ромиплостим (эмплейт) ва элтромбофаг самарали натижа кўрсатади [28].

ТҚЮ беморларида ИТ АИГА билан бирга келиши мумкин [15]. Бундай ҳолатда касаллик кўпинча стандарт давога чидамли, аммо ритуксимаб ва мофетил микофенолатга жавоб беради [13]. Ревматик касалликларда иммун тромбоцитопения патогенезида антифосфолипид синдром (АФС) ва иммунокомплексли васкулит ҳам муҳим роль ўйнайди.

АФС – антифосфолипид антитаначалар (АА) синтези билан боғлиқ бўлиб, веноз ва ёки артериал тромбоз, акушерлик патологиялари (кўпинча хомила тушиши) ва тромбоцитопения билан тавсифланади [3]. АА (қизил югурук антикоагулянти, кардиолипинга антитаначалар) тромбоз хавфини оширади. Ташхислашда қийинчиликлар: 1. беморларнинг 25–30% да тромбоцитопения аниқланиши; 2. ТҚЮ бошланишида АФС ривожланиши мумкинлиги; 3. ИТП билан беморларнинг 20–70% фоизда АА аниқланиши [3, 13]. Шунинг учун ҳар қандай

тромбоцитопенияда АФСни истисно қилиш ва АА скрининг қилиниши керак.

ТҚЮ беморларида иммун тромбоцитопенияни даволашнинг ёмон натижаларига олиб келувчи омиллардан бири – комплемент фаоллашуви билан кечадиган иммунокомплекс васкулитдир. Комплемент ТҚЮ ва АФС билан боғлиқ ялғиланиш ва тромбоцит асоратларда етакчи роль ўйнайди. Тромбоцитлар билан боғлиқ С4d беморларнинг деярли 20 фоизда, одатда қизил югурук антикоагулянти ва АА иштирокида аниқланади. Комплемент фаоллашуви ва АА даражасининг ошиши (АФС ривожланмасдан ҳам) ТҚЮ да тромбоз хавфини оширади [22, 23].

Медикаментоз тромбоцитопения (МТ) кўплаб дорилар таъсирида ривожланиб, суяк илигига токсик таъсир ёки тромбоцитларнинг иммун деструкцияси билан боғлиқ [13, 28]. Ташхис қуйидагиларга асосланади: 1. тромбоцитопения дори қабул қилишдан кейин пайдо бўлиши; 2. бошқа дорилар билан боғлиқ эмаслиги; 3. бошқа сабаблар истисно қилиниши; 4. дори тўхтатилгандан кейин тромбоцитлар тикланиши; 5. қайта қабул қилинганда яна ривожланиши [8]. Бироқ бу белгилар камдан-кам учрайди, чунки беморлар кўп дорилар қабул қилади ва дорига боғлиқ антитаначаларни аниқлаш қийин [13, 28].

МТ механизмлари: 1. иммун комплекслар; 2. антитаначалар; 3. махсус антитаначалар; 4. тромбоцит антигенларини конформацион ўзгариши; 5. мегакариоцитларнинг иммун/ноиммун бостирилиши; 6. тромбоцит микроангиопатия [15, 26]. Ревматик касалликларни даволашда қўлланиладиган дорилар (олтин тузлари, хинолинлар, сульфасалазин) тромбоцитопения чақириши мумкин, бу амалиётда ҳисобга олиниши лозим [13, 28].

**Ревматик ва онкологик касалликларнинг комбинацияси.** РК билан касалланган беморларда умумий аҳолига қараганда кўпинча маълум хавфли ўсмалар ривожланиши узоқ вақтдан бери маълум. Ўн минглаб беморлар иштирокидаги тадқиқотлар онкогематологик касалликлар, айниқса Ноходжкин лимфомалари ва ўпка саратони хавфи ошганини тасдиқлади [7, 9, 17, 27].

Ҳажмли ўсмалардаги гематологик ўзгаришларни шартли равишда 2 гуруҳга бўлиш мумкин: 1) хавфли ўсмаларнинг суяк илигига таъсири ва такрорий қон йўқотиш билан боғлиқ; 2) суяк илигидаги метастазлар билан асосланган [1]. Биринчи гуруҳда гемограмма гипо/нормохром анемия, нейтрофил лейкоид реакция ва тромбоцитоз билан тавсифланади. Суяк илигига ўсма метастазларида “гематологик” кўринишлар

(анемия, геморрагик синдром, оссалгия) устун бўлади. Бунда одатда нейтрофил лейкоид реакция анемия билан, кўпинча тромбоцитопения билан бирга; камроқ панцитопения ёки алохида тромбоцитопения кузатилади [1].

Беморларда энг кўп учрайдиган онкогематологик касаллик – ноходжкин лимфомаси; шунингдек ўткир лейкоз, миелодиспластик синдром ва бошқа гемобластозлар ҳам ривожланиши мумкин [7, 17, 26, 27]. Айрим ҳолларда, айниқса болаларда, мушак ва бўғим оғриқлари устун бўлиб, артралгия ва миалгия ювенил артритга нисбатан кўпроқ учрайди [26]. Бундай вазиятда анемия, геморрагик синдром ва тромбоцитопенияни аниқлаш тўғри ташхисга йўналтиради.

Онкогематологик касалликларни эрта аниқлаш учун синчков клиник-лаборатор кузатув зарур. РК учун хос бўлмаган белгилар (лимфаденопатия, спленомегалия, цитопения, моноцитоз, лимфоцитоз, нейтрофилларнинг псевдопелгер аномалияси, гепатопоез дисплазияси) аниқланса, ташхисни аниқлаштириш учун кўшимча текширувлар (стернал пункция, иммунофенотиплаш, трепанобиопсия, лимфа тугуни биопсияси) ўтказилади.

Икки куртакли цитопения ёки панцитопенияда миелодиспластик ва апластик синдромларни истисно қилиш учун суяк илиги текшируви (стернал пункция ва/ёки трепанобиопсия) зарур.

Шундай қилиб, ревматик касалликларда қон яратиш тизимидаги ўзгаришлар тез-тез учрайди ва ҳатто илк белги бўлиши мумкин. Улар касаллик ривожи, асоратлар ва даволаш таъсирида юзага келади, шунинг учун ҳар бир ҳолатда аниқ ташхис учун тўлиқ текширув зарур.

#### Адабиётлар:

1. Абдувакилов Ж.У., Ризаев Ж.А. Оценка метаболических и гуморальных факторов крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с метаболическим синдромом // Вісник проблем біології і медицини. - 2019. - № 4-1(153). - С. 275–278.
2. Богданов А.Н. Изменения системы крови при ревматических заболеваниях / А.Н. Богданов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2013. - № 2. - С. 173–179.
3. Волков К.Ю. Анемия хронических заболеваний в практике ревматолога: особенности патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики / К.Ю. Волков [и др.] // Клиническая патофизиология Военно-медицинской академии. - 2018. - № 24. - С. 37–41.
4. Клиническая гематология: руководство для врачей / под ред. А.Н. Богданова, В.И. Мазурова. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. - 488 с.

5. Клинические рекомендации по ревматоидному артриту Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018 год.
6. Кулибаба Т.Г. Гематологические синдромы при ревматических заболеваниях / Т.Г. Кулибаба // Медицина. XXI век. - 2006. - № 4. - С. 45–51.
7. Лезина А.С. Анемия как маркер активности ревматических заболеваний / А.С. Лезина, М.М. Топорков // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2020. - Т. 1, № 1, прил.
8. Насонов Е.Л. Ревматология: Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - С. 104–130.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: руководство для практикующих врачей / под ред. А.И. Воробьева. - Москва: Литтерра, 2009. - 688 с.
10. Шадуро Д.В. Особенности показателей крови при ревматоидном артрите и реактивном артрите. Дополнительные возможности дифференциальной диагностики / Д.В. Шадуро, Г.С. Гончаров, Я.И. Душкин // Таврический медико-биологический вестник. - 2019. - Т. 22, № 1. - С. 93–99.
11. Askling J. Haemopoietic malignancy in rheumatoid arthritis / J. Askling [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2005. - Vol. 64, No. 10. - P. 1414–1420.
12. Baek S.W. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases / S.W. Baek [et al.] // Korean Journal of Hematology. - 2011. - Vol. 46, No. 2. - P. 111–117.
13. Bernatsky S. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? / S. Bernatsky [et al.] // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. - 2009. - Vol. 23, No. 4. - P. 539–547.
14. Bertoli M. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA LI: anaemia as a predictor of disease activity and damage accrual / M. Bertoli [et al.] // Rheumatology. - 2007. - Vol. 46, No. 9. - P. 1471–1476.
15. Capsoni F. Primary and secondary autoimmune neutropenia / F. Capsoni, P. Sarzi-Putini, A. Zanella // Arthritis Research & Therapy. - 2005. - Vol. 7, No. 5. - P. 208–214.
16. Cines D.B. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia / D.B. Cines, H.L. Liebman, R. Stasi // Seminars in Hematology. - 2009. - Vol. 46, Suppl. 2. - P. 2–14.
17. Dasanu C.A. Moderate cytopenias in asymptomatic individuals: is screening for connective tissue diseases warranted? / C.A. Dasanu, C. Do // Journal of Postgraduate Medicine. - 2011. - Vol. 57, No. 2. - P. 178–179.
18. 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 & Rheumatism. - 2008. - Vol. 59, No. 9. - P. 1332–1346.
19. 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, No. 2. - P. 159.
20. Hur M. Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis / M. Hur [et al.] // Journal of Korean Medical Science. - 2005. - Vol. 20, No. 4. - P. 695–698.
21. Mashhadi M.A. Thrombotic 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 // Journal of Medical Sciences. - 2011. - Vol. 16, No. 8. - P. 1082–1088.
22. Masson C. Rheumatoid anemia / C. Masson // Joint Bone Spine. - 2011. - Vol. 78, No. 2. - P. 131–137. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.05.017.
23. Muroi K. A long course of leukocytopenia and splenomegaly with extramedullary hematopoiesis in the absence of clinically manifested rheumatoid arthritis / K. Muroi [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hematology. - 2010. - Vol. 50, No. 2. - P. 163–166.
24. 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, No. 6. - P. 530–538.
25. Peerschke E.I. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis / E.I. Peerschke, W. Yin, B. Ghebrehiwet // Molecular Immunology. - 2010. - Vol. 47, No. 13. - P. 2170–2175.
26. Rizaev J.A., Norbutayev A., Murtazayev A. Modern methods for detecting oral cavity defects in hemoblastosis, detecting the degree of damage and prediction of the clinical current // Journal of Biomedicine and Practice. - 2021. - Vol. 6, Issue 5. - P. 45–51.
27. Ruiz-Irastorza G. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // Arthritis Research & Therapy. - 2009. - Vol. 11, No. 4. - P. 109–115.
28. Serraj K. Drug-induced agranulocytosis in rheumatology / K. Serraj [et al.] // Annales de Biologie Clinique. - 2007. - Vol. 65, No. 4. - P. 431–436.
29. Tamashiro M.S. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset / M.S. Tamashiro [et al.] // Clinics. - 2011. - Vol. 86, No. 10. - P. 1665–1669.
30. Theander E. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome / E. Theander [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2006. - Vol. 65, No. 6. - P. 796–803.

- 31.Veneri D. Thrombocytopenias: a clinical point of view / D. Veneri [et al.] // Blood Transfusion. - 2009. - Vol. 7, No. 2. - P. 75–85.
- 32.Wusthof M. Severe aplastic anemia following leflunomide therapy / M. Wusthof [et al.] // Rheumatology. - 2010. - Vol. 49, No. 5. - P. 1016–1017.
- 33.Yamada R. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus / R. Yamada [et al.] // Autoimmune Diseases. - 2011. - Published online July 11, 2011. DOI: 10.4061/2011/483642.
- 34.Ziakas P.D. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance / P.D. Ziakas [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2005. - Vol. 64, No. 9. - P. 1366–1369.
- 35.Ziakas P.D. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia / P.D. Ziakas [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. - 2006. - Vol. 145, No. 1. - P. 71–80.

**ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ  
ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

*Абдиев К.М., Хамраев Х.Х.*

**Резюме.** Примерно в половине случаев ревматических заболеваний наблюдаются изменения системы кроветворения, поэтому их своевременное выявление и проведение дифференциальной диагностики имеют большое значение. Гематологические нарушения особенно часто и разнообразно проявляются при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, однако патология системы крови может встречаться и при других нозологических формах. Кратко освещены причины, диагностические особенности и принципы лечения анемии, нейтропении и тромбоцитопении при заболеваниях соединительной ткани. Кроме того, рассмотрены отдельные патогенетические аспекты изменений системы кроветворения, а также вопросы сочетания ревматических заболеваний с гематологическими злокачественными новообразованиями. Изменения системы крови нередко могут быть первым проявлением заболевания, в связи с чем такие пациенты требуют всестороннего и углублённого обследования.

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