

Получена: 28 июня 2020 / Принята: 22 сентября 2020 / Опубликовано online: 30 октября 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.5.005

УДК 614.1, 616

ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛ ЖЕГІ КЕЗІНДЕГІ ҚАННЫҢ ГЕМОТОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ӨЗГЕРУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Гауһар Т. Тәсібекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>,

Эрнест А. Калиев²,

Айзада Н. Қожахметова², <https://orcid.org/0000-0002-0612-0957>

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, «Биомедицина» мамандығының 2 – ші курс магистранты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

² Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, «Биофизика және биомедицина» кафедрасы Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Түйіндеме

Кіріспе: Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) ауруы ауыспалы мультижүйелі және кең спектрлі клиникасы бар гетерогенді аутоиммунды ауру. Ағзадағы тірек-бұлшықет, тері, бүйрек, неврологиялық, гематологиялық, өкпе, асқазан-ішек және көз сияқты кез-келген мүшелердің ұлпалары ЖҚЖ – ға ұшырауы мүмкін. ЖҚЖ бар науқастардың ортақ белгілері - гематологиялық бұзылыстар. Әдетте гематологиялық бұзылыстар ЖҚЖ-ның патофизиологиясына байланысты туындайды, бірақ ол өзгерістер ауруға байланыссыз да пайда болуы мүмкін. Осыған байланысты ЖҚЖ – ның әсерінен дамиды гематологиялық бұзылыстарды, ЖҚЖ-ның емдеу салдарынан туындаған ба, әлде қанның басқа жасушалық дискразиясының бір бөлігі ме екенін ажыратудың маңызы зор.

Мақсаты: ЖҚЖ ауруының белсенділігіне және клиникалық көрінісіне байланысты, қанның гематологиялық көрсеткіштерінің, лейкоциттер мен лейкоцитарлық формулалар деңгейінің өзгеру ерекшеліктері туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: Мақала жазуға арналған материалды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Медицина, Science Direct, rheumatolog.ru, BMC (biomedcentral.com), cyberleninka.ru, BMJ (ard.bmj.com), Oxford academic (academic.oup.com) және т.б. ақпараттар базасы мен веб-сайттарда жүргізілді. Іздену жұмыстарының тереңдігі соңғы 15-20 жылдағы мәліметтерді қамтыды. 70 – тен астам әдеби дереккөздердің 63-і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

Нәтижелер: Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) (ХАЖ-10 бойынша М32) – иммундық жүйенің реттелу үрдісінің генетикалық бұзылуы нәтижесінде, көптеген мүшелердің тіндерінде иммундық қабынудың дамуымен, жасушалардың ядролары мен иммундық кешендерінің антигендеріне арнайы ағзалық антиденелердің түзілуінің негізінде туындайтын, этиологиясы белгісіз, аутоиммунды ауру.

Қорытынды: Гематологиялық бұзылыстар ЖҚЖ науқастарында, аурудың ең жиі кездесетін ортақ белгісі болып табылады. Гематологиялық бұзылыстарды ЖҚЖ көрінісі, ЖҚЖ – ны емдеу салдары немесе қанның басқа да дискразиясының бір түрі ретінде ажырата біліу маңызды. Біздің шолуымызда ЖҚЖ ауруының патогенезі, лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, перифериялық цитопения қарастырылды.

Түйін сөздер: жүйелі қызыл жегі, аутоиммунды ауру, апатоз, нетоз, гематология, лейкопения, нейтропения, цитопения, тромбоцитопения.

Abstract

FEATURES OF CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. LITERATURE REVIEW

Gauhar T. Tassibekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>,

Ernest A. Kaliev²,

Aizada N. Kozhakhmetova², <https://orcid.org/0000-0002-0612-0957>

¹ Al-Farabi Kazakh National University, 2-nd year master's student in the specialty "Biomedicine", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Al-Farabi Kazakh National University, Department of Biophysics and Biomedicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease with alternating multi-system and broad spectrum clinics. Any tissue in the body could be involved in SLE like musculoskeletal, cutaneous, renal,

neurological, hematological, vascular, pulmonary, gastrointestinal and ocular. Hematological abnormalities are common findings in patients with SLE. Sometimes, hematological abnormalities can be caused by the pathophysiology of SLE itself, but at other times they can be found in patients with SLE but not be a manifestation of SLE. Thus, it is important to distinguish hematological abnormalities as either manifestations of SLE, consequence of SLE treatment or as part of another blood cell dyscrasia.

Objective: Review of current literature on the peculiarities of changes in hematological parameters of blood, the level of white blood cells and white blood cell formulas depending on the activity and clinical manifestation of SLE disease.

Materials and methods: Search and analysis of material for writing articles were conducted on the information bases and web sites PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Medicine, Science Direct, rheumatolog.ru, BMC (biomedcentral.com), cyberleninka.ru, BMJ (ard.bmj.com), Oxford academic (academic.oup.com). The depth of search operations included data for the last 15-20 years. From more than 70 literary sources, 63 were selected as analytical material for this article.

Results: Systemic lupus erythematosus (ICD-10) is an autoimmune disease of unknown etiology arising from genetic disorders of the regulatory process immune system development of immune inflammation in the tissues of many organs, education of special organisms of antibodies to core antigens and immune complexes of cells, with the development of immune inflammation in the tissues of many organs.

Conclusion: Hematological disorders are the most common sign of the disease in patients with SLE. It is important to distinguish between hematological disorders as a manifestation of SLE, the consequences of SLE treatment, or other types of blood dyscrasia. Our review considered the pathogenesis of SLE, leukopenia, neutropenia, lymphocytopenia, and peripheral cytopenia.

Keywords: *systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, apoptosis, netosis, hematology, leukopenia, neutropenia, cytopenia, thrombocytopenia.*

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гаухар Т. Тасибеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>,

Эрнест А. Калиев²,

Айзада Н. Кожаметова², <https://orcid.org/0000-0002-0612-0957>

¹ Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Магистрант 2 – го курса по специальности «Биомедицина», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра биофизики и биомедицины, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение: Системная красная волчанка (СКВ) - гетерогенное аутоиммунное заболевание с чередующимися мультисистемными и клиниками широкого спектра действия. Любая ткань в организме может быть вовлечена в СКВ, как костно-мышечная, кожная, почечная, неврологическая, гематологическая, сосудистая, легочная, желудочно-кишечная и глазная. Общими признаками больных с СКВ являются гематологические нарушения. Иногда гематологические нарушения могут быть вызваны патофизиологией самой СКВ, но в других случаях они могут быть обнаружены у пациентов со СКВ, но не могут быть проявлением СКВ. Таким образом, важно различать гематологические нарушения как проявления СКВ, следствия лечения СКВ или как часть другой дискразии кровяных телец.

Цель: Обзор современной литературы об особенностях изменения гематологических показателей крови, уровня лейкоцитов и лейкоцитарных формул в зависимости от активности и клинического проявления заболевания СКВ.

Материалы и методы: Поиск и анализ материала для написания статей, проводились на информационных базах и веб сайтах PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Медицина, Science Direct, rheumatolog.ru, BMC (biomedcentral.com), cyberleninka.ru, BMJ (ard.bmj.com), Oxford academic (academic.oup.com). Глубина поисковых работ включала данные за последние 15-20 лет. Из более 70 литературных источников 63 были выбраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты: Системная красная волчанка (МКБ-10) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, возникающее в результате генетического нарушения регулирующего процесса иммунной системы, развития иммунного воспаления в тканях многих органов, образования специальных организмов антител к антигенам ядра и иммунных комплексов клеток, с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

Заключение: Гематологические нарушения являются наиболее распространенным признаком заболевания у больных с СКВ. Важно различать гематологические нарушения как проявление СКВ, последствия лечения СКВ или другие виды дискразии крови. В нашем обзоре рассматривались патогенез заболевания СКВ, лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, периферическая цитопения.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания, апоптоз, нетоз, гематология, лейкопения, нейтропения, цитопения, тромбоцитопения.*

Библиографическая ссылка:

Тәсібекова Г.Т., Калиев Э.А., Қожахметова А.Н. Жүйелі қызыл жегі кезіндегі қанның гематологиялық көрсеткіштерінің өзгеру ерекшеліктері. Әдебиеттерге шолу // Наука и Здравоохранение. 2020. 5 (Т.22). С. 57-67. doi:10.34689/SH.2020.22.5.005

Tasibekova G.T., Kaliev E.A., Kozhakhmetova A.N. Features of changes in hematological parameters of blood in Systemic lupus erythematosus. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 5, pp. 57-67. doi:10.34689/SH.2020.22.5.005

Тасибекова Г.Т., Калиев Э.А., Қожахметова А.Н. Особенности изменения гематологических показателей крови при системной красной волчанке. Обзор литературы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 5 (Т.22). Б. 57-67. doi:10.34689/SH.2020.22.5.005

Кіріспе

Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) – иммундық жүйенің бұзылуының нәтижесінде туындайтын аутоиммунды аурудың бір түрі. Аутоиммунды ауруларда ағза өзінің жасушаларына және олардың компоненттеріне қарсы, жат ақуыздарды шығара отырып, өзінің сау жасушалары мен ұлпаларына зиянын келтіреді. Бұл ағзаның әртүрлі ұлпаларының қабынуы мен зақымдануына әкеліп соқтырады. Жоғарыда келтірілен ЖҚЖ анықтамасына сүйене отырып, бұл ауру кезінде әртүрлі мүшелер, соның ішінде бүйрек, жүрек, өкпе, қан тамырлары мен мидың және буындар мен тері зақымданатыны белгілі болды. Бірақ бұл аурумен ауыратын науқастарда зақымдану белгілері әртүрлі, яғни бірдей емес болып келеді, көп жағдайларда шамадан тыс шаршау, буындардың ауырсынуы мен ісінуі (артриттер), түсініксіз типтегі қызба, тері бөртпелері мен бүйрек аурулары сияқты симптомдар осы аурудың негізгі ортақ белгілері болуы мүмкін. ЖҚЖ ревматикалық аурулар тобына жатады [8].

Қазіргі таңда, ЖҚЖ толықтай емі табылған аурулар қатарына жатпайды. Бірақ соған қарамастан, ЖҚЖ симптомдарын тиісті еммен бақылауға болады, және ЖҚЖ диагнозы қойылған науқастар белсенді, салауатты өмір сүре алады. Барлық ЖҚЖ диагнозы бар науқастарда, ауру кезінде олардың белсенділігі, өршуі (обострение) және денсаулықтарының жақсаруы немесе ремиссия кезеңдерімен кезектесіп өзгеріп отыратыны белгілі. Аурудың асқынуы әр түрлі мүшелер қабынуымен немесе сол қабыну үрдісінің нашарлануымен сипатталады. Ресей федерациясында қабылданған жіктеме бойынша ауру белсенділігі үш сатыға бөлінген: I - ші - ең төменгі немесе минималды, II-ші – орташа және III – саты - айқын. Ал біздің елімізде аурудың белгілері пайда болғаннан бастап, ЖҚЖ ауруының өту кезеңдері – жіті, жітілеу және бастапқы - созылмалы болып бөлінеді. Аурудың өту кезеңдерін бұлай жіктеу, науқастардың жағдайын ұзақ бақылауда ұстауға ыңғайлы. Аурудың ремиссиясы (тыныштық кезеңі) деп - ЖҚЖ белгілері немесе симптомдары жоқ жағдайды айтамыз. Тәжірибеде ЖҚЖ-ның толық немесе ұзақ ремиссия жағдайлары сирек болса да, кездесіп тұрады [36]. Бұл аурудың нақты этиологиясы әлі күнге дейін анықталмаған. Этиологиясы мен патогенезі туралы шындыққа жанасатын бірнеше тұжырымдар бар, бірақ қазіргі таңға дейін нақты бір тұжырым аурудың себебі ретінде танылмаған.

Аурудың көптеген белгілері ерекшеліксіз – сондықтан қызыл желкенді диагностикалау оңай емес.

Алайда қанның гематологиялық өзгерістері көптеген жағдайда ЖҚЖ-ның ортақ белгісі ретінде танылған. Sultan S.M, Begum S, Isenberg D.A. Prevalence-тың зерттеу жұмыстары бойынша гематологиялық көріністер анемияны (аутоиммунды гемолитикалық), лейкопенияны (әдетте лимфоциттер саны < 1500 жасуша/мкл-ден кем лимфопенияны) және тромбоцитопенияны (кейде өмірге қауіп төндіретін аутоиммунды тромбоцитопенияны) қамтуы мүмкін. Антифосфолипидті антиденелері бар науқастарда қайталанатын артериялық және веноздық тромбоз, тромбоцитопения және акушерлік патологияның жоғары ықтималдығы анықталған. Макрофагтардың белсену синдромы пайда болуы мүмкін [51].

Қазіргі таңда ЖҚЖ ауруының белсенділігін және емдеу жұмыстарының сәттілігін бағалау үшін клиникалық тәжірибеде шамамен 10 шақты индекстер қолданылады. Олардың көмегімен белгілі бір уақыт аралығында белгілердің айқын көрінетін өзгерістерін қадағалауға болады. Әрбір патологиялық жағдайға белгілі бір балл беріледі, және соңғы балл қосындысы аурудың қаншалықты ауыр деңгейде екенін анықтайды. Олардың ішіндегі жиі қолданылатындары — SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), Safety of Estrogens in Lupus National Assessment зерттеуінде қолданылған SELENA SLEDAI, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale), зақымдану индексі SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) [46]. Көпші Ресейде ЖҚЖ – ның белсенділігін бағалау үшін В. А. Насонованың жіктемесі пайдаланады [3].

Мақсаты: ЖҚЖ ауруының белсенділігіне және клиникалық көрінісіне байланысты, қанның гематологиялық көрсеткіштерінің, лейкоциттер мен лейкоцитарлық формулалар деңгейінің өзгеру ерекшеліктері туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: Мақала жазуға арналған материалды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Медицина, Science Direct, rheumatolog.ru, BMC (biomedcentral.com), cyberleninka.ru, BMJ (ard.bmj.com), Oxford academic (academic.oup.com) және т.б. ақпараттар базасы мен веб-сайттарда жүргізілді. Іздену жұмыстарының тереңдігі соңғы 10-15 жылдағы мәліметтерді қамтыды. 70 – тен астам әдеби дереккөздердің 63-і осы мақалаға талдау материалы ретінде таңдалды.

Нәтижелері: Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) (M32 по МКБ-10) – иммундық жүйенің реттелу үрдісінің генетикалық бұзылуы нәтижесінде, көптеген мүшелердің тіңдерінде иммундық қабынудың дамуымен, жасушалардың ядролары мен иммундық кешендерінің антигендеріне арнайы ағзалық антиденелердің түзілуінің негізінде туындайтын, этиологиясы белгісіз, аутоиммунды ауру [2].

ЖҚЖ кезінде кейбір науқастардың өліміне әкеліп соқтыратын негізгі ең ауыр зақымданулардың біріне, қан торшаларының патологиясы, атап айтқанда науқастардың жағдайын ауырлатып, ажыратып-балауда қиындық туғызатын, ауруға қарсы жүргізілетін терапияның сәтсіздігіне әкеліп соқтыратын лейкопения жатады [25, 42].

Этиология

Қазіргі таңда ЖҚЖ этиологиясы толық анықталмаған, бірақ аурудың дамуына үлес тигізетін жетекші факторлардың: вирустық инфекцияның, генетикалық фактордың және жыныстық гормондардың рөлін анықтау үшін көптеген зерттеу жұмыстары жүргізілуде. Вирустық инфекцияның рөлі туралы гипотеза, ЖҚЖ - мен ауыратын науқастардың лимфоциттерінде, тромбоциттерінде және эндотелий жасушаларында вирустардың нуклеопротеидтеріне ұқсайтын құрылымдардың табылуына байланысты белгілі бір өзектілікке ие болды. Сондай-ақ *Manson J.J., Isenberg D.A.* өздерінің зерттеу жұмыстарында, емделушілердің қанынан қызамыққа, парогриппқа және қызылша вирусына қарсы циркуляциялық антиденелер (АТ) тапқан [40]. *Manson J.J. және Isenberg D.A.* зерттеу жұмыстарының арқасында аурудың инфекциялық этиологиясы болуы мүмкін деген гипотезаның маңыздылығы арта түсті.

Патогенезі

Патогенездегі жетекші гипотезаларға аурудың генетикалық факторлары, жыныстық гормондардың әсері мен иммундық жүйеде пайда болатын бұзылыстар мен өзгерістер жатады. Иммундық жетіспеушілік салдарынан ЖҚЖ туындауы мүмкін. Аурудың туындауы мен дамуына бейімділікті анықтайтын генетикалық фактор, гистосыйымдылықтың басты кешені (HLA) болып табылады. ЖҚЖ науқастарында I, II немесе III классты HLA - жүйесінің белгілі бір, гаплоидтік генотиптерінің үстемдігі байқалған [7]. Жыныстық гормондардың да аурудың дамуында маңызды рөл атқаратыны анықталған. Науқастың ағзасында иммундық жауапты күшейтетін және иммундық супрессор ретінде әсер ететін, андрогендердің жетіспеушілігін күшейтетін эстроген мен пролактиннің гиперсекрециясы жүреді. Ерлер мен әйелдердің қан сарысуындағы дегидротестостерон мен тестостерон мөлшері азайып, фолликулды ынталандыратын және лютеинизациялайтын гормондардың деңгейі жоғарылаған. Физикалық факторлар (инсоляция), стресс, токсиндер, дәрілік препараттар, диета сияқты қосымша факторлар да ауруды тудыратын себеп ретінде қарастырылуы мүмкін [57].

Көптеген жылдар бойы жүйелі қызыл жегінің патогенезі туралы нақты деректер болмаған, алайда соңғы онжылдықта бірнеше іргелі механизмдер

анықталған. *Bengtsson A.A., Rönnblom L.* ЖҚЖ – ның патогенезін анықтауда зерттеу жұмыстарын жүргізіп, аурудың патогенезіне иммундық жауап молекулалары мен иммундық жасушалардың қатысы бар екенін анықтаған [16].

Bakshi J., Ismajli M., Rahman A. науқастардың кем дегенде 95% - да өз жасушаларының фрагменттерін бөтен ретінде танитын аутоантиденелер табылғанын жазады. Ғалымдардың пікірінше ЖҚЖ патогенезінде негізі фигура ретінде аутоантидене түзетін В – клеткалар болып табылатыны таңғаларлық жағдай емес. В-жасушалар – Т-клеткаларға антигендерді таныстырып, құпия сигналдық молекулалар – цитокиндерді бөлуге қабілеті бар, адаптивті иммунитеттің маңызды бір компоненті болып табылады. В-жасушаларының гиперактивтілігінің және олардың организмнің өз жасушаларына төзімділік қабілетін жоғалтуы, ауруды дамытуға мүмкіндік береді деп болжанады. Соның нәтижесінде олар қан плазмасындағы ядролық, цитоплазмалық және мембраналық антигендерге бағытталған көптеген аутоантиденелерді түзеді. Аутоантиденелер мен ядролық материалды байланыстырудың нәтижесінде тіңдерде жинақталатын және жойылмайтын иммундық кешендер пайда болады деп болжанады. ЖҚЖ – ның көптеген клиникалық белгілері —жоғарыда сипатталған үрдістің нәтижесі болып табылады. В - жасушаларының қабынуалды цитокиндерді түзіп, Т-лимфоциттерге бөтен антигендерге емес, өз ағзаларының антигендеріне бағыт беруі аурудың қабыну реакциясын күрделендіре түседі [13].

Сонымен қатар ауру патогенезі туралы тағы бір жиі қолданылатын гипотеза ретінде, лимфоциттердегі апоптоз деңгейінің жоғарылауы (бағдарламаланатын жасушалық өлім) және аутофагия барысында пайда болатын қоқыс материалын қайта өңдеудің нашарлануы сияқты бір мезгілде қатар жүретін екі үрдіс те қарастырылады. Ағзаның бұлай "ластануы"өз жасушаларына қатысты иммундық жауаптың нашарлап, өршуіне әкеліп соқтыруы мүмкін. Аутофагия бұл - жасушаішілік компоненттерді жою және жасушадағы қоректік заттардың қорын толықтыру үрдісі. 2016 жылы Ёшинори Охсуми (*Yoshinori Ohsumi*) аутофагияның күрделі генетикалық реттеуін ашқаны үшін Нобель сыйлығына ие болған [59].

Соңғы зерттеулерге сүйенсек, аутофагия иммундық жүйе жасушаларының жетілуі мен жұмыс істеуі, патогенді анықтау, антигенді өңдеу және ұсыну сияқты көптеген иммундық реакциялардың қалыпты жүруі үшін маңызды рөл атқаратынына көз жеткізсек болады. Қазіргі таңда аутофагиялық процестер ЖҚЖ-нің пайда болуымен, жүруімен және ауырлығымен байланысты екендігі туралы көбірек мәліметтер табылуда. *Tas S.W.* in vitro жағдайында жүргізген зерттеу жұмысында, ЖҚЖ ауруы бар науқастардың макрофагтары, бақылау тобындағы сау адамдардың макрофагтарымен салыстырғанда, жасушалық қалдықтарды аз сіңіретінін анықтаған [60]. Осылайша, апоптотикалық қалдықтардың сәтсіз жойылуы арқылы "иммундық жүйенің" назарын аударарды және иммундық жасушалардың патологиялық белсенділігі жүреді. *Liu X., Qin H., Xu J.* болжағандай, ЖҚЖ-ны

емдеу үшін қолданылатын немесе клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу барысында қолданылатын кейбір дәрілердің түрлері аутофагияға әсер ететіні белгілі болған [34].

Сонымен қатар аурудың патогенезінде, ЖҚЖ бар науқастарда І типті интерферондар гендерінің жоғары экспрессиясы тән – деген гипотезада қолданылады. Бұл гендердің өнімдері - ағзада вирусқа қарсы және иммуномодуляторлық рөл атқаратын цитокиндердің өте танымал тобы болып табылады. Сол себептен І типтегі интерферондар санының көбеюі де иммундық жасушалардың белсенділігіне әсер етіп, иммундық жүйенің бұзылуына әкелуі мүмкін. Нәтижесінде, тотығу үрдісіндегі стресстер клеткадағы оттегінің қалыпты алмасуы мен митохондриялық функцияның бұзылуы сияқты үрдістер аурудың дамуына ықпал етуі мүмкін. Қабынуға қарсы цитокиндердің, тіндердің зақымдалуының және ЖҚЖ - ні сипаттайтын басқа да үрдістердің жоғарылауына байланысты, белсенді оттегінің мөлшері тым көп түзіледі (АФК), бұл аутоантигендердің тұрақты ағымына және нейтрофилдердің арнайы өліміне – нетоздың жүруіне (NETosis) ықпал етеді. Бұл үрдіс патогендерді ұстауға арналған нейтрофильді жасушадан бөлек, қақпандардың (NETs) пайда болуымен аяқталады. Өкінішке орай, ЖҚЖ жағдайында бұл үрдістер қожайынға кері әсер етеді: бұл тор тәрізді құрылымдар негізінен жегілік аутоантигендерден тұрады [24]. Міне, осылайша тұйық шеңбер пайда болады: аурудың өршуі, тіндердің зақымдануы АФК мөлшерінің ұлғаюына әкеліп соқтырады, бұл ұлпалардағы бұзылу үрдістерін жылдамдатады [35], иммундық кешендердің түзілуін күшейтеді және интерферон синтезін ынталандырады.

ЖҚЖ анықтау критерилері

«Жүйелі қызыл жегі» диагнозының критерилері жүйелі жегіні (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) емдейтін халықаралық ынтымақтастығы бар клиникалар тобының ұсыныстарына сәйкес кем дегенде 4 критеридің, соның біреуі иммунологиялық (α-ДНК, немесе антинуклеарлы фактор, немесе Sm, a-KL, C3, C4), және Америкалық ревматологтар коллегиясының (American College of Rheumatology, ACR) ұсынысына сәйкес 11 критеридің [39] кем дегенде төртеуі болғанда анықталады. ЖҚЖ диагностикалау, және ажыратып балау туралы бірінші классификациялық (жіктеу) критерилер 1971 жылы америкалық ревматизм Ассоциациясымен (ізашары Америкалық Ревматологтар Коллегиясы (ACR)) жасалып, қабылданған [61]. Бұл жіктелулер иммунологиялық тесттердің диагностикалауда қолдана басталуына байланысты, қайта қаралып, өзгертіліп 1982 жылы ЖҚЖ – нің жаңа классификациясы жарияланған [22]. Бұл өлшемдер 1997 жылы антифосфолипидті (АПЛ) антиденелерді, ЖҚЖ-ны диагностикалауда, анықтауға көмектесетін көрсеткіштердің бірі болуына байланысты, тағы бір қайта қарауға ұшырап, өзгертіліп, жарияланған [43]. Бұл өлшемдерде ЖҚЖ – ның бірнеше ықтимал белгілері ғана ұсынылған. ЖҚЖ классификациясының халықаралық ынтымақтас клиникаларында жүйелі қызыл желкеннің (SLICC) 11 клиникалық және 6

иммунологиялық критерилері бар [46]. ACR критерийлеріне қарағанды SLICC критерийлері ЖҚЖ-ны жіктеу үшін кем дегенде бір клиникалық және бір иммунологиялық критерияның бар болуын талап етеді. Аутоиммунды гемолитикалық анемия (АИГА), лейкопения және тромбоцитопения ACR және SLICC критерийлерінің бір бөлігі болып табылады.

ЖҚЖ қалай білуге болады?

ЖҚЖ – ның ең танымал, бірақ жиі кездесе бермейтін көрінісі – бұл бет пен мұрын көпірінде бөртпе пайда болады [33]. Пайда болған бөртпе көп жағдайда көбелек пішіндес болуы мүмкін. Терінің зақымдануы науқастардың 55-90% - да байқалады. Алайда, науқастарда ауру белгілері әртүрлі комбинацияларды қалыптастырады. Аурудың көптеген белгілері ерекшеліксіз болғанына байланысты қызыл желкенді диагностикалау оңай емес.

Көбінесе науқастар дәрігерге фебрильді қызба (температурасы 38,5°C-тан жоғары) белгілерімен келеді. Сонымен қатар буындары ісініп, ауырсынып, лимфа түйіндері ұлғайып, ауыздарында ойық жаралар пайда болып, алопеция және асқазан-ішек жолдары жұмысының бұзылулары мүмкін [26]. Кейбір науқастарда тіпті аффективті, когнитивті бұзылулар, психоздар, қозғалыстың қиындауы мен миастения пайда болуы мүмкін [15]. Сол себептен 2015 жылы осы ауруға арналған конгресте жалпы салалы Вена қалалық клиникалық ауруханасының (Wiener Allgemeine Krankenhaus, AKN) дәрігері *Йозеф Смолен (Josef Smolen)* ЖҚЖ – ны "әлемдегі ең күрделі ауру" деп атаған. [15].

ЖҚЖ аутоиммунды бұзылыстың прототипі болып табылады, бастапқы уақытта бір немесе бірнеше ағзаны зақымдаумен білінуі мүмкін, ал уақыт өте келе, ауыспалы кезеңнен кейін қосымша белгілері пайда болуы мүмкін. Тірек-бұлшықет, тері, бүйрек, неврологиялық, гематологиялық, қантамырлар, тыныс алу, асқазан – ішек және т.б. сияқты ұлпалар ЖҚЖ-ның салдарынан зақымдануы мүмкін. Гематологиялық белгілер (қанның формальық элементтерінің, ұйытушы және фибринолитикалық факторлар мен соларға байланысты жүйелердің бұзылулары) ЖҚЖ кезінде әртүрлі және жиі аурудың жалғыз көрнекті белгісі болып табылуы мүмкін [15, 28, 48, 50].

Гематологиялық аномалиялар ЖҚЖ кезіндегі жиі кездесетін белгілер болса да, ревматологияның Америкалық колледжінің (ACR) ЖҚЖ – ны диагностикалауға арналған критерийлерінде тиісті түрде бағаланбайды. Өйткені, қан мен қан тамырларында ағзадағы кез-келген басқа органға қарағанда антигендердің әртүрлі мөлшері бар болғандықтан, гематологиялық көріністерді басқаларға қарағанда жиі күтуге болады. Соңғы екі онжылдықта біз ЖҚЖ - ның көптеген жағдайлары, тірек-қимыл аппаратының, терінің немесе басқа жүйелердің зақымдану белгілерінсіз, тек ғана гематологиялық бұзылулармен жүретінін байқаймыз [49].

Гематологиялық көріністер анемияны (аутоиммунды гемолитикалық), лейкопенияны (әдетте лимфоциттер саны < 1500 жасуша/мкл-ден кем лимфопенияны) және тромбоцитопенияны (кейде өмірге қауіп төндіретін аутоиммунды тромбоцитопенияны) қамтиды.

Антифосфолипидті антиденелері бар науқастарда қайталанатын артериялық және веноздық тромбоз, тромбоцитопения және акушерлік патологияның жоғары ықтималдығы анықталады. Макрофагтардың активтену синдромы пайда болуы мүмкін [51].

ЖҚЖ кезінде LE – жасушалардың пайда болуымен сипатталатын LE – жасушалық феномені туындайды. LE жасушалар – басқа жасушалардың фагоциттелген ядро фрагменттері құрамында бар нейтрофильді лейкоциттер (ЖҚЖ үшін өз жасушаларын бөтен деп тану және оларға қарсы аутоантиденелерді түзіп, жасуша мен фагоцитозды бұзу үрдістері тән). Сонымен қатар аяқ-қол, көкірек, құрсақ бөлімдері терілерінің ішкі бетінде әртүрлі көлемде бөртпе түрінде кездесетін геморрагиялық дақтар, жиі тромбоцитопения (Синдром Верльгофа) белгілері ретінде сипатталады; мұрыннан қан кету профузды сипатқа ие болып, анемияға ұшыратады деп тұжырымдайды көптеген ғалымдар [5].

Көптеген ғалымдардың ғылыми жұмыстары бойынша, ЖҚЖ бар науқастардың көпшілігінде ауру ағымында кейбір гематологиялық бұзылулар немесе клиникалық асқынулар дамығаны туралы жазылған. «Horkins lupus cohort» атты когорттық зерттеу бойынша, ЖҚЖ нәтижелерін проспективті лонгитюдті зерттеу әдісі арқылы, ЖҚЖ – ның клиникалық және зертханалық ерекшеліктерін болжаудағы негізгі фактор нәсіл болып табылатынын көрсетті [44]. Бұл дегеніміз, аурудың ағымы мен көрінісі әртүрлі популяцияларда генетикалық және экологиялық әсерлерге байланысты өзгеріп отыруы мүмкін [9, 23, 54]. Алайда гематологиялық бұзылыстар ЖҚЖ кезінде жиі кездесетін көріністер, және олардың жиілігі әртүрлі популяцияларда өзгеріп отырады [11].

Лейкопения

ЖҚЖ-ні жіктеу үшін ACR және SLICC критерийлеріне сәйкес лейкопения $<4000 / \text{mm}^3$ ретінде екі немесе одан да көп жағдайларда анықталады. Аурудың патогенетикалық механизмімен қатар иммуносупрессивті препараттар сияқты бірнеше басқа да факторлар осы емделушілерде лейкоциттер санының төмендеуіне ықпал етуі мүмкін. Лейкопения, яғни лейкоциттердің (WBC) жалпы санының төмендеуі гранулоциттердің, сондай-ақ лимфоциттердің жеткіліксіздігі болып табылады, бірақ әдетте лимфоциттерге қарағанда гранулоциттердің көп абсолютті тапшылығы байқалады [31].

Лейкопенияның ЖҚЖ кезінде таралуы туралы мәліметтер біркелкі емес: оның жиілігі 6% - дан 50% - ға дейін, нейтрофильдер санының $0,5 \times 10^9 / \text{л}$ – ге дейін төмендеуімен өзгеріп отырады [32]. Бұл бұзылыс, әдетте оқшауланған болады, 1, немесе басқа гематологиялық синдромдармен үйлеседі [19,25]. Аурудың әртүрлі даму кезеңіндегі, лейкопенияның сипаты, генезі және жиілігі туралы мәліметтер әдебиеттерде толық қамтылмаған. Кейбір зерттеушілер, бұл үрдісті ЖҚЖ белсенділігінің дәрежесімен байланысты болатын, перифериялық қан лейкоциттеріне антиденелерді өндіру нәтижесінде аутоиммундық үрдістің көрінісі ретінде сипаттайды [19,62]. Басқа авторлар, перифериялық қандағы лимфоциттердің үдетілген апоптозымен бірге нейтрофилдердің морфологиялық, генетикалық

өзгерістерін лейкопениямен байланыстырады [6, 47, 58]. Сонымен қатар лейкоциттер санының өзгеруі цитостатикалық препараттардың тағайындауымен және гиперспленизммен индуцирленуі мүмкін [1, 47]. Осылайша, ЖҚЖ науқастарында лейкопения жиі кездеседі және, кейде критикалық сандарға жетеді, алайда бүгінгі таңда ЖҚЖ науқастарындағы лейкопения генезисіне біріңғай көзқарас жоқ, оның аурудың басқа клиникалық көрсеткіштерімен байланыстары жеткілікті түрде зерттелмеген.

ЖҚЖ науқастарының 60-70% лейкопения кездеседі, тек 17% ғана лейкоциттер саны $<1000 / \text{мм}^3$ болған [12, 29].

Г.Б. Кучма, О.В. Бугрованың зерттеу жұмыстарының нәтижесі бойынша, лейкопения 48% жағдайда ЖҚЖ ауруының бастапқы сатысында, фебрильді қызбамен, серозиттермен, белсенді нефритпен, эндокардитпен, коронаритпен, лимфаденитпен, тромбоцитопениямен және инфекциялық асқынулармен бірге үйлесіп, өтеді деген тұжырым жасалған [4].

Нейтропения

Әдетте нейтропения, нейтрофильдердің абсолютті саны <1000 жасуша / мм^3 кезінде анықталады. ЖҚЖ кезіндегі нейтропенияның патогенезі соңына дейін толық зерттелмеген. Бұл жерде гуморальды және жасушалық иммундық механизмдер іске қосылуы мүмкін. ЖҚЖ кезіндегі нейтропенияның үш негізгі өзгеріс тетіктері:

- 1) гранулоциттердің перифериялық аймақтағы жоғары деструкциясы;
- 2) маргинальды және көкбауыр қуысындағы өзгерістер немесе жоғары маргинация
- 3) сүйек кемігі өнімінің төмендеуі болып табылады [53].

Yamasaki K., Niho Y., Yanase T. et al. ЖҚЖ кезіндегі гранулопоэтикалық жеткіліксіздіктің патогенезін зерттеген [63]. ЖҚЖ бар 16 әйелде сүйек миындағы колония түзуші бірліктердің (көп) санының төмендеуі көрсетілді және бұл сан перифериялық гранулоциттер/моноциттердің санымен сәйкестігі анықталды. Бұл жұмыста, сондай-ақ, ЖҚЖ бар үш емделушінің шеткі қан Т-лимфоциттерінің қалыпты аллогендік сүйек кемігіндегі колония түзуші бірліктердің өсуін басу үрдісі болды. ЖҚЖ науқастарындағы Т-лимфоциттер глюкокортикоидты терапия аясында аллогендік қалыпты сүйек кемігінен көп өсуін бәсеңдетпеді. Осы зерттеудің мәліметтері бойынша, Т-лимфоциттермен супрессия сүйек кемігінің азаюына ықпал етті, бұл ЖҚЖ кезінде гранулопоэтикалық жеткіліксіздіктің патогенезінде белгілі бір рөл атқара алады. Нейтрофилдердің перифериялық бұзылуы негізінен айналмалы антинейтрофильді антиденелер есебінен болады [55].

Martinez-Banos D. және т.б. ғалымдар ЖҚЖ бар 126 науқастың қан талдауларына проспективті зерттеу жүргізген. Осы науқастардың 5% - да орташа немесе ауыр формадағы нейтропения (<1000) болған [37]. Бұл зерттеу жұмысының басты мақсаты, ЖҚЖ науқастарының нейтропениясына әсер етуші факторлардың, клиникалық қорытындыларын және солармен байланысты болжамды салдардарын бағалау

болып табылды. Нейтропения дамыған 33 пациенттің арасында иммуносупрессивті препараттарды қолдану дәрі-дәрмектік-индукцияланған медуллярлы гипоплазия құрамында нейтропенияның даму қаупінің тәуелсіз факторы болып табылған [37].

Aamer Aleem, Abdurahman Saud Al Arfaj, Najma khalil, Husain Alarfaj – диң жасаған зерттеу жұмыстарының қорытындысы бойынша, ЖҚЖ кезіндегі гематологиялық көрсеткіштердің өзгеру ерекшеліктетін бақылай аламыз. Бұл зерттеу жұмысында барлығы 624 (90,7% әйелдер, олардың орташа жасы $34,3 \pm 11,9$ құраған) науқас қаралған. Диагноз қойылған уақытта, 516 (82,7%) науқаста гематологиялық бұзылыстар байқалған [10]. Зерттеу жұмысының нәтижесінде, емделушілердің 63,0% анемия жиі байқалатын құбылыс болған, 40,3% лимфопения, 30,0% лейкопения, 10,9% тромбоцитопения және 4,6% - да аутоиммунды гемолитикалық анемия кездескен. Терең күре тамырлар тромбозы 7,4% науқаста және өкпе артериясының тромбозмболиясы сәйкесінше 2,6% науқаста анықталған. $9,3 \pm 5,3$ жыл орташа бақылау кезеңінен кейін 329/491 (67%) науқаста гематологиялық бұзылыстың кейбір белгілері анықталған. Анемия (51,7%) ең жиі табылған патология болған, одан кейін 33,1% лимфопения, 4,8% тромбоцитопения кездескен. Лейкопения ауыз қуысындағы ойық жарамен ($P=0,021$) және алопециямен ($P=0,031$), анемия бүйрек зақымдануларымен ($P=0,017$) және т.б. белгілермен байланысты болған [10].

Лимфопения

Лимфопения ACR және SLICC критерийлеріне сәйкес екі және одан да көп жағдайда $<1,5 \times 10^9$ лимфоциттер/л түрінде анықталуы мүмкін [22, 43, 56]. Лимфоциттер санының төмен көрсеткіштері әдетте 20% - дан 93% - ға дейінгі жиілікте кездеседі және аурудың белсенді немесе ауыр ағымы бар емделушілерде жиі байқалады [13, 45]. Сонымен қатар, лимфоциттердің деңгейі емдеу түріне қарамастан клиникалық тәжірибеде ауытқуы мүмкін [45]. Алайда глюкокортикоидтар мен иммуносупрессивті препараттар аурудың ауыр ағымында лимфопенияның дамуына ықпал етуі мүмкін. Лимфопения дәрежесі $<0,5 \times 10^9$ /л мәндерінде 10% науқастарда байқалады. Лимфопения нейтропенияға қарамастан пайда болады, бірақ осы емделушілерде байқалатын лейкопения дамуына ықпал етуі мүмкін.

Лимфопения патогенезі әлі күнге дейін анықталмаған. Антилимфоцитарлық антиденелер ұзақ уақыт бойы лимфоциттер санының және олардың функциясының төмендеуіне жауапты болып саналған. Соңғы бірнеше онжылдықта осы қызметке жауапты аутоантиденелер түрлерінің саны артты [38]. Соңғы зерттеулер апоптоздағы ақаулар да белгілі бір рөл атқаратынын көрсетеді [17, 52].

Тромбоцитопения

ЖҚЖ – үшін ACR жіктеу критерийлерінің, және жаңа SLICC критерийлерінің тромбоцитопенияны анықтау мақсаты өз алдына тромбоциттер санының $<100\ 000/\text{мм}^3$ (немесе $100 \times 10^9/\text{л}$) көрсеткіштерін басқа анықталатын себептерсіз болжайды [43, 56]. Тромбоцитопенияны фармакологиялық терапия нәтижесінде болдырмау ЖҚЖ науқастарына әсіресе

қиын болуы мүмкін. Псевдотромбоцитопенияның лейкоциттермен араласқан тромбоциттер агрегациясы болғанын анықтау үшін, перифериялық қан жағындысына мұқият зерттеу жүргізіп, алып тасталуы керек.

Нағыз тромбоцитопения үш механизм бойынша жүруі мүмкін: сүйек кемігіндегі тромбоциттер түзілісінің бұзылуы, көкбауырдағы тромбоциттер секвестрациясы немесе перифериялық қанайналымдағы тромбоциттердің жылдамдатылған бұзылуы. Тромбоцитопения белгілері бар ЖҚЖ науқастарының көпшілігінде, әдетте тромбоциттерге антиденелермен негізделген жоғары перифериялық деструкцияға ие, бірақ басқа екі механизм кейбір емделушілерде белгілі бір рөл атқаруы мүмкін [30].

Перифериялық цитопения

Перифериялық цитопения жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) патологиясы бар емделушілерде жиі кездесетін патология. Сүйек кемігін зерттеу әдетте көп жағдайларда қарастырылады; алайда цитопения мен сүйек кемігінің бұзылуы арасындағы жиілік пен байланыс түсініксіз. Осыған байланысты *Wanitpongpan C., Teawtrakul N., Mahakkanukrauh A., Siritunyaporn S., Sirijerachai C., Chansung K.* сүйек кемігі патологиясының жиілігін анықтау және сүйек кемігін зерттеу үшін болжамдық факторларды іздеу мақсатында, ЖҚЖ және перифериялық цитопениямен ауыратын науқастар арасында проспективті, кросс-секциялық, аналитикалық зерттеу жүргізген [20]. Зерттеу жұмысының нәтижесі бойынша, 41 пациенттің 20-да сүйек кемігінің патологиясы болған, оны алты топқа бөлуге болады: гипощеллюлярлық (50%), плазмацитоз (35%), гемофагоцитоз (30%), дизеритропоз (10%), апластикалық сүйек кемігі (10%) және миелофиброз (5%). Науқастардың көпшілігінде (75,6%) орташа ауыр немесе ауыр, белсенді ауру кезеңі болған, ал цитопениядан сауығу ЖҚЖ - дан емделгеннен кейін болған. Клиникалық факторлардың ешқайсысы сүйек кемігінің патологиясымен байланысы ретінде статистикалық дәлелденген жоқ; алайда 3 фактор аурудың белсенді статусын көрсетті, оларға (A) SLEDAI, (B) өсерге ұшыраған органдардың санын және (C) иммуносупрессивті дәрілік терапия жатқызылды. Олардың барлығы сүйек кемігі патологиясының ықтимал болжамдық факторлары болып табылады деп тұжырымдады зерттеушілер [20].

Қорытындылай келе, гематологиялық бұзылыстар ЖҚЖ науқастарында, аурудың ең жиі кездесетін ортақ белгісі болып табылады. Гематологиялық бұзылыстарды ЖҚЖ көрінісі, ЖҚЖ – ны емдеу салдары немесе қанның басқа да дискразиясының бір түрі ретінде ажырата біліу маңызды. Біздің шолуымызда ЖҚЖ ауруының патогенезі, лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, перифериялық цитопения қарастырылды.

Әдебиеттер:

1. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. — СПб.: Фолиант, 2002. 416 с.
2. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С. Системная

красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853.

3. Баранова А.А. Педиатрия. Национальное руководство. 2009. 1024 с.

4. Кучма Г.Б., Бугрова О.В. Изменение уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у больных системной красной волчанкой в зависимости от течения заболевания и характера проводимой терапии // Вестник ВолГМУ. 2010. №2 (34). 103 с.

5. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни. Учебник. 2005.- 425 с.

6. Сорока Н.Ф., Свириновский А.И., Рекун А.Л. Научно-практическая ревматология. 2006. №4. С.44-51.

7. Рожнецова Д.А., Данилова В.К., Казанцева М.И. Современный взгляд на этиологию, патогенез и лечение системной красной волчанки // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 4, Ч.5. 642 с.

8. Черешнев В.А., Шолов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т, 2014. 324с.

9. Al Arfaj A.S., Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia // Lupus 2009;18:465-473.

10. Amer Aleem, Abdurahman Saud Al Arfaj, Najma khalil, Husain Alarfaj Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus.//Acta reumatol port. 2014;39:236-241,

11. Alarcon G.S., McGwin G.Jr., Roseman J.M., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology Criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis // Arthritis Rheum 2004;51: 609-615.

12. Arenas M., Abad A., Valverde V. et al. Selective inhibition of granulopoiesis with severe neutropenia in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum 1992;35:979–80 doi:10.1002/art.1780350821

13. Bhuyan U.N., Malaviya A.N. Deficiency of T cells in blood and tissues and severity of infections in systemic lupus erythematosus // Indian J Med Res. 1978;67:269–78.

14. Bennett J.C., Claybrook J., Kinsey H., Holley H.L. The clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. A study of forty-five patients // Journal of Chronic Diseases. 1961;13(5):411–425.

15. Bengtsson A.A., Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians // J Intern Med. 2017. 281. 52-64

16. Bakshi J., Ismajli M., Rahman A. New therapeutic avenues in SLE // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2015. 29. 794-809

17. Chen W., Lin J. Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus // Clin Rheumatol. 2011;30:1515–16 doi:10.1007/s10067-011-1852-9

18. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // Medicine. 2003. 82:299–308.

19. Cheong H.S., Lee S.O., Choi C.B., et al. Rheumatology. 2007. №46 (2). P. 209-214.

20. Chansung K., Wanitpongpan C., Teawtrakul N., Mahakkanukrauh A., Siritunyaporn S., Sirijerachai C. Bone Marrow Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus With Peripheral Cytopenia // Clin Exp Rheumatol. 2012;30(6):825-9.

21. Elaine L. Alexander, Thomas T. Provost. Ro (SSA) and La (SSB) antibodies // Springer Semin Immunopathol. 1981. 4, 253-273

22. Feletar M., Ibanez D., Urowitz M.B. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: what has been changed? // Arthritis Rheum. 2003. 48:2067–9. doi:10.1002/art.11167

23. Fernández M., Alarcón G.S., Calvo-Alén J., Andrade R., McGwin G Jr., Vilá L.M., Reveille J.D. LUMINA Study Group. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. // Arthritis Rheum 2007;57:576-584.

24. Fors Nieves C.E., Izmirly P.M. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review // Curr. Rheumatol. Rep. 2016. 18, 21

25. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas D., et al. Ann Rheum Dis. 2006. № 65. P. 144-148.

26. Govoni M., Bortoluzzi A., Padovan M., Silvagni E., Borrelli M. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus // Journal of Autoimmunity. 2016. 74, 41-72;

27. Haddy T.B., Rana S.R., Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? J Lab Clin Med 1999;133:15–22 doi:10.1053/jl.1999.v133.a94931

28. Hahn B.H., Anthony F.S., Stephen H.L., Dan L.L. Systemic lupus erythematosus // Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008. 17 edition. New York, NY, USA: McGraw-Hill;

29. Harvey A.M, Shulman L.E, Tumulty P.A et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases // Medicine (Baltimore) 1954;33:291–437 doi:10.1097/00005792-195412000-00001

30. Kapouzas G.A., Wallace D.J., Hahn B.H., eds Hematological and Lymphoid Abnormalities in SLE. DUBOIS' Lupus erythematosus and Related Syndromes. 8th edn Philadelphia: Elsevier, 2013:426–37.

31. Katsanis E., Hsu E., Luke K.H. et al. Systemic lupus erythematosus and sickle hemoglobinopathies: a report of two cases and review of the literature // Am J Hematol. 1987;25:211–14 doi:10.1002/ajh.2830250211

32. Lee Y.H., Ota F., Kim-Howard X., et. al. Rheumatology. 2007. № 46 (8). P. 1274-1276.

33. Lam G.K., Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. 23, p 120-132;

34. Liu X., Qin H., Xu J. The role of autophagy in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus // International Immunopharmacology. 2016. 40. 351-361

35. Lee H.T, Wu T.H., Lin C.S., Lee C.S., Wei Y.H. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus - From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction // Mitochondrion. 2016. 30. 1-7.

36. Manson J.J., Rahman A. Systemic lupus erythematosus // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006.1.6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-6>

37. Martinez-Banos D., Crispin J.C., Lazo-Langner A. et al. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:994 doi:10.1093/rheumatology/kei016
38. Massardo L., Metz C., Pardo E. et al. Autoantibodies against galectin-8: their specificity, association with lymphopenia in systemic lupus erythematosus and detection in rheumatoid arthritis and acute inflammation // *Lupus*. 2009;18:539–46 doi:10.1177/0961203308099973
39. Manuel F. Ugarte-Gil, Graciela S. Alarcón. History of Systemic Lupus Erythematosus // MPH. 2016. DOI: 10.1093/med/9780198739180.003.0001
40. Manson J.J., Isenberg D.A. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Neth J Med*. 2003, 61: 343-346
41. Matsuyama W., Yamamoto M., Higashimoto I. et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus // *Blood* 2004;104:184–91 doi:10.1182/blood-2003-12-4274
42. Mok C.C., Ying K.Y., Mak A., et al. *Rheumatology*. 2006. № 45 (4). P. 425-429.
43. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86 doi:10.1002/art.34473 [PMC free article]
44. Petri M. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus. The Hopkins Lupus Cohort // *J Am Med Womens Assoc*. 1998;53:9-12.9.
45. Rivero S.J., Diaz-Jouanen E., Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance // *Arthritis Rheum* 1978;21:295305 doi:10.1002/art.1780210302
46. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus // *Arthritis Care Res*. 2011. 63 (011). doi: 10.1002/acr.20572
47. Robak T., Robak E., Sysa-Jedrzejowska A. *Acta Hematol. Pol.* 1995. № 6 (2). P. 145—151.
48. Sasidharan P.K., Agarwal M.B. *SLE as a hematological disease. Hematology Today*. Mumbai, India: Vikas Publications; 2010. pp. 953–966.
49. Sasidharan P.K., Bindiya M., Sajeeth Kumar. Systemic lupus erythematosus - a hematological problem // *J Blood Disorders Transf* 2013;4:6 DOI: 10.4172/2155-9864.1000168
50. Singh S., Kumar L., Khetarpal R., et al. Clinical and immunological profile of SLE: some unusual features // *Indian Pediatrics*. 1997;34 (11):979–986.
51. Sultan S.M., Begum S., Isenberg D.A. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems // *Rheumatology (Oxford)*. 2003. 42: 230-234.
52. Silva L.M., Garcia A.B., Donadi E.A. Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations // *J Neurol*. 2002;249:1048–54 doi:10.1007/s00415-002-0781-6
53. Starkebaum G., Price T.H., Lee M.Y. et al. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum* 1978; 21: 504–12 doi:10.1002/art.1780210503
54. Tsao B.P., Grossman J.M. Genetics and systemic lupus erythematosus // *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:183–190. doi: 10.1007/s11926-001-0017-2.
55. Sugimoto T., Soumura M., Tanaka Y. et al. Early morning neutropenia in a patient with systemic lupus erythematosus // *Mod Rheumatol* 2006;16:267–8 doi:10.3109/s10165-006-0483-5
56. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271–7 doi:10.1002/art.1780251101
57. Tench C.M., McCurdie I., White P.D., D'Cruz D.P. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology*. Oxford. 2000. 1249–1254.
58. Tiefenthaler M., Bacher N., Linert H., et al. *Lupus*. 2003. № 12. P. 321-441
59. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction // *J. Cell Biol*. 1992. 119 (2), 301–311
60. Tas S.W. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. 65, 216-221.
61. Vasquez-Canizares N., Wahezi D., Putterman C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:351–363.
62. Yasutomo K. *Rheumatology*. 2003. №42. P.214-222.
63. Yamasaki K., Niho Y., Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum* 1983;26:516–21 doi:10.1002/art.1780260410

References:

1. Alekseev N.A. *Klinicheskie aspekty leukopenii, neutropenii i funktsional'nykh narushenii neutrofilov* [Clinical aspects of leukopenia, neutropenia and functional disorders of neutrophils]. SPb.: Foliant, 2002. 416 p. [in Russian]
2. Alekseeva E.I., Dvoryakovskaya T. M., Nikishina I. P., Denisova R. V., Podchernyaeva N.S. *Sistemnaya krasnaya volchanka: klinicheskie rekomendatsii. Chast' 1* [Systemic lupus erythematosus: clinical guidelines. Part 1]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics]. 2018; 17 (1): pp.19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853. [in Russian]
3. Baranova A.A. *Pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo* [Pediatrics. National leadership]. 2009. 1024 p. [in Russian]
4. Kuchma G.B., Bugrova O.V. *Izmenenie urovnya leukotsitov i leukotsitarnoi formuly u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi v zavisimosti ot techeniya zabolevaniya i kharaktera provodimoi terapii* [Change in the level of leukocytes and leukocyte count in patients with systemic lupus erythematosus, depending on the course of the disease and the nature of the therapy. *Vestnik VolGMU*. [Bulletin of VolGMU]. 2010. №2 (34), 103 p.
5. Makolkin V.I., Ovcharenko S.I. *Vnutrennie bolezni. Uchebnik* [Internal Medicine. Textbook]. 2005. 425 p. [in Russian]

6. Soroka N.F., Svirnovskii A.I., Rekun A.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2006. № 4. pp.44—51 [in Russian]
7. Rozhentseva D.A., Danilova V.K., Kazantseva M.I. *Covremennyy vzglyad na etiologiyu, patogenezu i lechenie sistemnoi krasnoi volchanki* [Modern view on the etiology, pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus]. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik* [International student scientific bulletin]. 2017. № 4 chast' 5. 642 p.
8. Chereshevn V.A., Shilov Yu.I., Cheresheva M.V., Samodelkin E.I., Gavrilova T.V., Gusev E.Yu., Gulyaeva I.L. *Eksperimental'nye modeli v patologii: uchebnik* [Experimental models in pathology: textbook]. Perm: Perm. State nat. research university], 2014. 324 p. [in Russian]
9. Al Arfaj A.S., Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009;18:465-473.
10. Aamer Aleem, Abdurahman Saud Al Arfaj, Najma khalil, Husain Alarfaj Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Acta reumatol port.* 2014;39:236-241,
11. Alarcon G.S., McGwin G.Jr., Roseman J.M., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology Criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum.* 2004;51: 609-615.
12. Arenas M., Abad A., Valverde V. et al. Selective inhibition of granulopoiesis with severe neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:979–80 doi:10.1002/art.1780350821
13. Bhuyan U.N., Malaviya A.N. Deficiency of T cells in blood and tissues and severity of infections in systemic lupus erythematosus // *Indian J Med Res.* 1978; 67: 269–78.
14. Bennett J.C., Claybrook J., Kinsey H., Holley H.L. The clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. A study of forty-five patients. *Journal of Chronic Diseases.* 1961;13(5):411–425.
15. Bengtsson A.A., Rönblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med.* 2017. 281. 52-64
16. Bakshi J., Ismajli M., Rahman A. New therapeutic avenues in SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2015. 29. 794-809
17. Chen W., Lin J. Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1515–16 doi:10.1007/s10067-011-1852-9
18. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 2003. 82:299–308.
19. Cheong H.S., Lee S.O., Choi C.B., et al. *Rheumatology.* 2007. №46 (2). P. 209-214.
20. Chansung K., Wanitpongpan C., Teawtrakul N., Mahakkanukrauh A., Siritunyaporn S., Sirijerachai C. Bone Marrow Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus With Peripheral Cytopenia. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):825-9.
21. Elaine L. Alexander, Thomas T. Provost. Ro (SSA) and La (SSB) antibodies. *Springer Semin Immunopathol.* 1981. 4. 253-273
22. Feletar M., Ibanez D., Urowitz M.B. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: what has been changed? *Arthritis Rheum.* 2003. 48:2067–9. doi:10.1002/art.11167
23. Fernández M., Alarcón G.S., Calvo-Alén J., Andrade R., McGwin G Jr., Vilá L.M., Reveille J.D. LUMINA Study Group. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57:576-584.
24. Fors Nieves C.E., Izmirly P.M. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2016. 18, 21
25. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas D., et al. *Ann Rheum Dis.* 2006. № 65. P. 144-148.
26. Govoni M., Bortoluzzi A., Padovan M., Silvagni E., Borrelli M. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity.* 2016. 74, 41-72;
27. Haddy T.B., Rana S.R., Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med* 1999; 133: 15–22 doi:10.1053/jlcl.1999.v133.a94931
28. Hahn B.H., Anthony F.S., Stephen H.L., Dan L.L. Systemic lupus erythematosus. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2008. 17 edition. New York, NY, USA: McGraw-Hill;
29. Harvey A.M., Shulman L.E., Tumulty P.A et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* (Baltimore) 1954;33:291–437 doi:10.1097/00005792-195412000-00001
30. Kapouzas G.A., Wallace D.J., Hahn B.H., eds Hematological and Lymphoid Abnormalities in SLE. *DUBOIS' Lupus erythematosus and Related Syndromes.* 8th edn Philadelphia: Elsevier, 2013:426–37.
31. Katsanis E., Hsu E., Luke K.H. et al. Systemic lupus erythematosus and sickle hemoglobinopathies: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 1987;25:211–14 doi:10.1002/ajh.2830250211
32. Lee Y.H., Ota F., Kim-Howard X., et. al. *Rheumatology.* 2007. № 46 (8). P. 1274-1276.
33. Lam G.K., Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. 23, p 120-132;
34. Liu X., Qin H., Xu J. The role of autophagy in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology.* 2016. 40. 351-361
35. Lee H.T., Wu T.H., Lin C.S., Lee C.S., Wei Y.H. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus - From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion.* 2016. 30. 1-7.
36. Manson J.J., Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006.1.6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-6>
37. Martinez-Banos D., Crispin J.C., Lazo-Langner A. et al. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford) 2006;45:994 doi:10.1093/rheumatology/kei016

38. Massardo L., Metz C., Pardo E. et al. Autoantibodies against galectin-8: their specificity, association with lymphopenia in systemic lupus erythematosus and detection in rheumatoid arthritis and acute inflammation. *Lupus*. 2009; 18: 539–46 doi:10.1177/0961203308099973
39. Manuel F. Ugarte-Gil, Graciela S. Alarcón. History of Systemic Lupus Erythematosus. *MPH*. 2016. DOI: 10.1093/med/9780198739180.003.0001
40. Manson J.J., Isenberg D.A. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med*. 2003, 61: 343–346
41. Matsuyama W., Yamamoto M., Higashimoto I. et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;104:184–91 doi:10.1182/blood-2003-12-4274
42. Mok C.C., Ying K.Y., Mak A., et al. *Rheumatology*. 2006. № 45 (4). P. 425–429.
43. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86 doi:10.1002/art.34473 [PMC free article]
44. Petri M. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus. The Hopkins Lupus Cohort. *J Am Med Womens Assoc*. 1998; 53: 9–12.9.
45. Rivero S.J., Diaz-Jouanen E., Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum* 1978;21:295305 doi:10.1002/art.1780210302
46. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011. 63 (011). doi: 10.1002/acr.20572
47. Robak T., Robak E., Sysa-Jedrzejowska A. *Acta Hematol. Pol*. 1995. № 6 (2). P. 145—151.
48. Sasidharan P.K., Agarwal M.B. *SLE as a hematological disease. Hematology Today*. Mumbai, India: Vikas Publications; 2010. pp. 953–966.
49. Sasidharan P.K., Bindiya M., Sajeeth Kumar. Systemic lupus erythematosus - a hematological problem. *J Blood Disorders Transf*. 2013;4:6 DOI: 10.4172/2155-9864.1000168
50. Singh S., Kumar L., Khetarpal R., et al. Clinical and immunological profile of SLE: some unusual features. *Indian Pediatrics*. 1997;34 (11):979–986.
51. Sultan S.M., Begum S., Isenberg D.A. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)*. 2003. 42: 230–234.
52. Silva L.M., Garcia A.B., Donadi E.A. Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol*. 2002;249:1048–54 doi:10.1007/s00415-002-0781-6
53. Starkebaum G., Price T.H., Lee M.Y. et al. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1978; 21: 504–12 doi:10.1002/art.1780210503
54. Tsao B.P., Grossman J.M. Genetics and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:183–190. doi: 10.1007/s11926-001-0017-2.
55. Sugimoto T., Soumura M., Tanaka Y. et al. Early morning neutropenia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2006; 16: 267–8 doi:10.3109/s10165-006-0483-5
56. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271–7 doi:10.1002/art.1780251101
57. Tench C.M., McCurdie I., White P.D., D'Cruz D.P. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology. Oxford*. 2000. 1249–1254.
58. Tiefenthaler M., Bacher N., Linert H., et al. *Lupus*. 2003. № 12. P. 321–441
59. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J. Cell Biol*. 1992. 119 (2), 301–311
60. Tas S.W. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. 65, 216–221.
61. Vasquez-Canizares N., Wahezi D., Putterman C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:351–363.
62. Yasutomo K. *Rheumatology*. 2003. №42. P.214–222.
63. Yamasaki K., Niho Y., Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 516–21 doi:10.1002/art.1780260410

Контактная информация:

Тәсібекова Гауһар Төлепбекқызы - “Биомедицина” мамандығының 2 – ші курс магистранты, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Почтовый индекс: Республика Казахстан, A01D6G7, Алматы қаласы, Алатау ауданы, Ұлжан – 2 ықшам ауданы, Бертайқызы көшесі, 119/1 үй.

E-mail: tasibekova-gauhar@mail.ru

Телефон: +7 7788514009