

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХАРАКТЕРА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Г. Б. Кучма, О. В. Бугрова

Оренбургская государственная медицинская академия

Изучали уровень лейкоцитов и лейкоцитарной формулы как в дебюте заболевания, так и при поступлении в стационар. Выявлено, что у больных системной красной волчанкой уровень лейкоцитов тесно взаимосвязан с активностью болезни, экссудативным характером поражения внутренних органов, степенью гемолиза, но не получено взаимосвязи с суммарной дозой циклофосфана, что свидетельствует в пользу преимущественно иммунного генеза лейкопении. Следует констатировать прогностическое значение снижения лейкоцитов в дебюте болезни, что ассоциируется с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, лейкопения, нейтрофилез, анемия, тромбоцитопения, лимфоаденопатия.

CHANGES OF LEUKOCYTES LEVEL AND LEUKOCYTE FORMULA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEPENDING ON THE CLINICAL COURSE AND CHARACTER OF THERAPY

G. B. Kuchma, O. V. Bugrova

The level of leukocytes and leukocyte formula both in a disease onset, and upon admission to hospital were studied. It is revealed that the level of leukocytes in patients with systemic lupus erythematosus is closely interconnected with the activity of the disease, exudative nature of internal lesion, extent of haemolysis. However, no interrelations with a total dose of cyclophosphan was established, which testifies to a mostly immune genesis of leukopenia. We should underline the prognostic value of leukocytes decrease in the onset of a disease, which is associated with severe clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus, leukopenia, neutrophilia, anaemia, thrombocytopenia, lymphadenopathy.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой классический пример аутоиммунного воспаления с широким спектром клинических проявлений [2]. Одним из наиболее серьезных поражений при СКВ, являющихся у части больных непосредственной причиной смерти, считается патология крови, в частности лейкопения, которая утяжеляет состояние больных, представляет дифференциально-диагностическую проблему, требует углубленного обследования и зачастую резко затрудняет терапию [5, 7].

Данные литературы о распространенности лейкопении при СКВ неоднозначны: частота ее колеблется от 6 до 50 % со снижением числа нейтрофилов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и ниже [6]. Это нарушение, как правило, бывает изолированным [1], либо сочетается с другими гематологическими синдромами [4, 5]. Характер, генез и частота лейкопении, возникающей на различных этапах развития заболевания, в литературе освещены неполно. Одни исследователи расценивают ее как проявление аутоиммунного процесса в результате выработки антител к лейкоцитам периферической крови, коррелирующего со степенью активности СКВ [4, 10]. Другие авторы связывают лейкопению с усиленным апоптозом лимфоцитов периферической крови [3, 9], морфологическими [8] и генетическими изменениями нейтрофилов [6]. Вместе

с тем изменение числа лейкоцитов может быть индуцировано и назначением цитостатических препаратов [1, 10], гиперспленизмом [8].

Таким образом, лейкопения у больных СКВ встречается достаточно часто, нередко достигает критических цифр, однако в настоящее время не существует единого взгляда на генез лейкопении у больных СКВ, недостаточно изучены взаимосвязь ее с другими клиническими проявлениями болезни.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности изменения уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в зависимости от активности и клинической картины СКВ, оценить динамику данных параметров на фоне различной терапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 больных (4 мужчин и 46 женщин) СКВ с различными гематологическими проявлениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфоаденопатия), находившихся на стационарном обследовании и лечении в ревматологическом отделении Оренбургской областной клинической больницы. СКВ диагностировали в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (1982). Степень активности заболевания определяли по крите-

риям Насоновой В. А. (1972), а также в баллах по SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indx) [2]. Изучали характер гематологических нарушений как в дебюте заболевания (по архивным историям болезни), так и при поступлении в стационар.

На момент обследования средний возраст больных составил ($36,5 \pm 10,9$) лет, давность болезни — ($6,9 \pm 5,8$) года. Острое течение отмечалось у 5 (10 %), подострое — у 29 (58 %) и хроническое — у 16 (32 %) больных. Превалировала II степень активности — 26 больных (52 %). Индексы активности по SLEDAI составили: до 20 баллов — у 16 (32 %), 20—39 баллов — у 27 (54 %), 40 и более баллов — у 7 (14 %) пациентов. Гематологические нарушения проявлялись в виде анемии ($Hb < 120$ г/л) — у всех больных, тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9/л$) — у 21 (42 %), лейкопении ($< 4,0 \times 10^9/л$) — у 16 (32 %), периферической лимфоаденопатии — у 22 (44 %), спленомегалии (по данным ультразвукового исследования $> 120 \times 50$ мм) — у 4 (8 %) пациентов.

Помимо комплексного клинико-лабораторного, инструментального обследования у всех больных исследовались параметры общего анализа крови и ретикулоцитов на анализаторе «Кобас Микрос» (Франция), обмена железа (общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточное железо) — на аппарате «Кобас-Интегра 400/700/800» (Франция), гемоглиза (билирубин и его фракции, прямая проба Кумбса, реакция мочи на гемосидерин и уробилин, лактатдегидрогеназа). Лабораторные тесты на наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) включали определение антител к b_2 -гликопротеиду-I, тест на присутствие волчаночного антикоагулянта (иммуноферментным методом). В качестве лабораторных параметров синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания определяли уровень Д-димеров, растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК). Статистическую обработку материала проводили с использованием компьютерной программы «Statistika 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от числа лейкоцитов периферической крови в дебюте заболевания до начала базисной терапии больные СКВ были разделены на две группы. I группу составили 24 пациента с уровнем лейкоцитов от $1,2$ до $4,0 \times 10^9/л$ (в среднем $3,0 \pm 0,7$), II — 26 больных с нормальным количеством лейкоцитов — от $4,2$ до $8,9 \times 10^9/л$ (в среднем $6,4 \pm 1,2$). При оценке клинической характеристики групп больных СКВ с лейкопенией и без лейкопении выявлено, что в обеих группах преобладали женщины, преимущественно в возрасте от 21 до 44 лет. В группе больных с лейкопенией отмечалось более тяжелое течение заболевания с наличием достоверно более высокой степени активности — III степень выявлялась у 21 пациента (87,5 %), степень активности по

SLEDAI 40 и более баллов у 14 больных (58,4 %) и подострого течения заболевания — у 17 больных (70,9 %). Во II группе с одинаковой частотой у 12 больных (46,2 %) диагностировалось подострое и хроническое течение СКВ. Обращает на себя внимание, что в этой группе статистически значимо преобладали пациенты с хроническим течением СКВ и II степени активности.

Значимо чаще с лейкопенией сочетались фебрильная лихорадка (83,3 %, $p = 0,03$), инфекционные осложнения (79 %, $p = 0,04$), лимфоаденопатия (75 %, $p = 0,02$), тромбоцитопения (70,8 %, $p = 0,003$), плеврит (62,5 %, $p = 0,03$), нефрит с нефротическим синдромом (62,5 %, $p = 0,04$), эндокардит (41,7 %, $p = 0,04$), коронариит (16,6 %, $p = 0,02$). Анемия диагностировалась у всех больных, преимущественно легкой и средней степени тяжести. Значимых различий в частоте поражения кожи, сосудов, суставов, легких, центральной нервной системы, селезенки не получено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лейкопения в дебюте СКВ, как правило, сочетается с другими гематологическими проявлениями, связана с активностью заболевания и, вероятно, является следствием иммунных нарушений.

Показатели лейкоцитарной формулы у больных СКВ I и II группы в дебюте заболевания

Показатель	Контроль, $n = 20$		I группа, $n = 24$		II группа, $n = 26$	
	%	$\times 10^9/л$	%	$\times 10^9/л$	%	$\times 10^9/л$
Лейкоциты	$6,7 \pm 1,6$		$3,0 \pm 0,7^{**\wedge}$		$6,4 \pm 1,2$	
Нейтрофилы	$49,8 \pm 6,1$	$3,3 \pm 2,4$	$43,3 \pm 11,1^{*\wedge}$	$1,4 \pm 0,6^{*\wedge}$	$54,8 \pm 5,5^*$	$3,5 \pm 0,8$
Эозинофилы	$2,6 \pm 0,3$	$0,17 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,5^{**\wedge}$	$0,04 \pm 0,02^{**\wedge}$	$2,4 \pm 1,1$	$0,20 \pm 0,08$
Лимфоциты	$39,8 \pm 5,3$	$2,7 \pm 0,4$	$49,0 \pm 10,4^{**\wedge}$	$1,5 \pm 0,4^{**\wedge}$	$36,4 \pm 6,2^*$	$2,3 \pm 0,5^*$
Моноциты	$7,8 \pm 1,5$	$0,5 \pm 1,7$	$6,7 \pm 2,2$	$0,2 \pm 0,1$	$6,4 \pm 1,9$	$0,4 \pm 0,1$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой, \wedge $p < 0,01$ при сравнении со II группой.

Анализ лейкоцитарной формулы показал, что у 15 (63 %) пациентов I группы отмечалась абсолютная нейтропения от $0,4$ до $1,5 \times 10^9/л$. В среднем уровень нейтрофилов в этой группе (табл.) составил $1,4 \pm 0,6 \times 10^9/л$, что было значимо ниже, чем во II группе и контроле. Обращает на себя внимание относительный лимфоцитоз, наблюдаемый у 20 пациентов (83 %), колебания лимфоцитов составили 45—58 %. В среднем уровень лимфоцитов в этой группе был ($49 \pm 10,4$) % ($1,5 \pm 0,4 \times 10^9/л$), что также значимо отличалось от II группы и контроля.

Во второй группе, наоборот, в среднем отмечался нейтрофилез [($54,8 \pm 5,5$) %; $3,5 \pm 0,8 \times 10^9/л$], однако он был относительным. При индивидуальном анализе установлено, что данные изменения выявлялись у 9 (35 %) пациентов и уровень нейтрофилов колебался от 55 до 68 %.

На первом этапе все больные с СКВ I группы (24 пациента) получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС), из них 6 (25 %) — пульс терапию метипредом (ПТМ), 10 (41,7 %) — высокие дозы (120—160 мг/сут) и 8 (33,3 %) — средние дозы (40—90 мг/сут) ГКС. В течение 7—10 дней от начала терапии у 17 (71 %) больных уровень лейкоцитов поднялся до нормы и у 7 (29 %) — отмечался лейкоцитоз, причем у трех из них более $15 \times 10^9/\text{л}$ (максимальный уровень составлял $17 \times 10^9/\text{л}$). В лейкоцитарной формуле произошел «перекрест», нейтропения сменилась относительным нейтрофилезом, который отмечался у всех больных с колебаниями от 55 до 85 % [в среднем $(73 \pm 4,8) \%$; $6,8 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$], преимущественно за счет зрелых гранулоцитов. Абсолютным нейтрофилез был у половины больных. Лимфоцитоз у 17 больных (70,9 %) сменился лимфопенией с колебаниями от 6 до 20 % [в среднем $(13,6 \pm 6,4) \%$; $1,3 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$], причем у 6 (25 %) — абсолютной.

Больные с СКВ II группы (26 пациентов) также на первом этапе получали терапию ГКС, из них 2 (7,6 %) — ПТМ, 10 (38,5 %) — высокие дозы и 14 (53,9 %) — средние дозы ГКС. В течение 7—10 дней от начала терапии у 6 (23 %) пациентов уровень лейкоцитов поднялся до верхней границы нормы и у 20 (77 %) — отмечался лейкоцитоз, причем у половины более $15 \times 10^9/\text{л}$ (максимальный уровень составил $20 \times 10^9/\text{л}$), что было значимо чаще по сравнению с I группой ($p = 0,0007$). В лейкоцитарной формуле у всех больных выявлялся абсолютный нейтрофилез от 55 до 87 % [в среднем $(76 \pm 5,8) \%$; $9,6 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$]. Лимфопения с колебаниями от 5 до 20 % (в среднем $12,3 \pm 7,1 \%$; $1,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$) определялась у 18 больных (69 %), причем у 8 (30,8 %) она была абсолютной.

Таким образом, терапия ГКС больных СКВ всегда сопровождалась увеличением уровня лейкоцитов за счет гранулоцитов и снижения количества лимфоцитов. Эти данные согласуются с результатами ряда исследователей [1, 8], которые подчеркивают, что ГКС уменьшают внутрикостномозговую деструкцию гранулоцитов, обусловленную антителозависимой гранулоцитотоксичностью, ускоряют выход нейтрофилов из костного мозга в кровь и, возможно, их созревание (неэффективный гранулоцитопоз), что сопровождается повышением общего лейкоцитоза. Успешное лечение нейтропении ГКС у больных СКВ подтверждает иммунный генез этих нарушений [2]. Алексеев Н. А. [1] считает, что ГКС способствуют развитию лимфопении в связи с аплазией тимуса и тимусзависимых зон лимфоидной ткани, тем самым уменьшая ингибирование гранулоцитоза Т-лимфоцитами и моноцитами.

У 11 (46 %) больных СКВ I группы к терапии ГКС добавлялся циклофосфан (ЦФ) (суммарная доза за период наблюдения составляла от 2 до 30 г) и у 5 (21 %) — азатиоприн (50—100 мг/сут от нескольких месяцев до 2 лет). Во II группе ЦФ (суммарная доза

от 3 до 55 г) получали 13 (50 %) больных, азатиоприн — 2 (7,7 %). Столь высокая доза ЦФ в этой группе может быть следствием значимо большей давности болезни.

На фоне терапии отмечалось значимое снижение активности заболевания в обеих группах. Однако у больных, имевших лейкопению в дебюте болезни, на момент обследования достоверно чаще по сравнению с больными II группы отмечалась тромбоцитопения (70,9 %, $p = 0,0001$), аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГ) (66,7 %, $p = 0,02$), лимфоаденопатия (58,4 %, $p = 0,003$), АФС (50 %, $p = 0,03$), эндокардит (41,7 %, $p = 0,04$). Во II группе значимо чаще диагностировалась анемия хронического заболевания (АХЗ) (81 %, $p = 0,04$).

Обращает на себя внимание, что у 10 (42 %) больных I группы уровень лейкоцитов нормализовался, у остальных сохранялась лейкопения от 2,0 до $4,0 \times 10^9/\text{л}$ без клинических проявлений текущего инфекционного процесса. Особый интерес представляют 6 (25 %) пациентов СКВ со стойкой лейкопенией, резистентной к ГКС и цитостатической терапии, выявленной при анализе многочисленных архивных историй болезни. Уровень лейкоцитов у них на момент обследования составлял от 2,5 до $3,5 \times 10^9/\text{л}$. В дебюте эти больные получали средние дозы ГКС, с нормализацией числа лейкоцитов к 10-му дню, в последующем у 4 больных добавлялась терапия ЦФ, на момент обследования суммарная доза за период лечения от 5 до 14 лет составляла от 10 до 22 г, дальнейшее наращивание дозы не проводилось в связи с опасностью развития критической нейтропении. У всех 6 больных на момент обследования была 2-я степень активности, лейкопения сочеталась с иными гематологическими проявлениями (лимфоаденопатией, анемией средней степени тяжести, причем у трех она имела аутоиммунный характер, у остальных была следствием хронического заболевания, у двух пациентов отмечалась спленомегалия и тромбоцитопения), поражением почек (у 4 больных — нефрит с нефротическим синдромом, у 2 — с мочевым синдромом), серозитами (у 5 больных). Анализ костного мозга выявил у этих больных уменьшенное количество ядерных элементов, расширение гранулоцитарного ростка с некоторой тенденцией к омоложению, сниженную функциональную активность мегакариоцитов, что может свидетельствовать в пользу иммунного поражения системы крови. Керимов А. А. в своем исследовании также выделял группу пациентов СКВ, резистентных к терапии ГКС, применение плазмафереза позволяло повысить чувствительность к ГКС и уменьшить их дозу.

Во второй группе только у двух больных (7,6 %) на момент обследования определялась лейкопения, однако она была менее выраженная ($3,6—3,9 \times 10^9/\text{л}$). В дебюте у этих пациентов на введение средних доз ГКС отмечалось незначительное, в пределах нормы,

повышение числа лейкоцитов. Лейкопения сочеталась с АХЗ легкой степени, в дебюте болезни и на момент обследования периферические лимфатические узлы, селезенка были не увеличены, тромбоцитопения выявлялась у одного пациента. Вероятно, лейкопения у этой категории больных обусловлена угнетением гемопоэза, вызванного действием цитостатиков, поскольку суммарная доза ЦФ была весьма значительной (40—45 г). Однако необходимо обратить внимание, что в этой группе были единичные пациенты, также получившие суммарную дозу ЦФ более 40 г без признаков цитопении.

Для того чтобы яснее представить взаимосвязь между уровнем лейкоцитов периферической крови и некоторыми другими лабораторными параметрами больных СКВ на момент обследования, был проведен корреляционный анализ. Полученные данные выявили достоверную связь средней силы между уровнем лейкоцитов и количеством ретикулоцитов, дозой ГКС, сывороточного железа, креатинина. Обратная зависимость определялась между уровнем лейкоцитов периферической крови и активностью заболевания, числом лимфоцитов, лимфоаденопатией, волчаночными клетками, размерами селезенки, пробой Кумбса, уровнем РФМК, маркерами АФС. Не получено корреляционной зависимости от давности заболевания, уровня гемоглобина, суммарной дозы ЦФ.

Резюмируя полученные результаты, можно констатировать, что уровень лейкоцитов у больных СКВ тесно взаимосвязан с активностью болезни, экссудативным характером поражения внутренних органов, степенью гемолиза, но не получено взаимосвязи с суммарной дозой ЦФ, что свидетельствует в пользу преимущественно иммунного генеза лейкопении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Лейкопения в 48 % случаев встречается в дебюте СКВ и сочетается с фебрильной лихорадкой, серозитами, активным нефритом, эндокардитом, коронариитом, лимфоаденопатией, тромбоцитопенией, инфекционными осложнениями.

2. Существует риск угнетения гемопоэза при длительном использовании циклофосфана (наборе

суммарной дозы более 40 г), в нашем исследовании — у 4 % больных.

3. При назначении ГКС у всех больных СКВ уровень лейкоцитов повышается, в лейкоцитарной формуле определяется абсолютный нейтрофилез, относительная лимфопения при исходном лимфоцитозе.

4. Существует группа пациентов (25 %) с иммунной цитопенией, резистентной к базисной терапии.

5. Учитывая данные динамического наблюдения за больными с исходной лейкопенией и отсутствием таковой, вероятно следует констатировать прогностическое значение снижения лейкоцитов в дебюте болезни, что ассоциируется с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. — СПб.: Фолиант, 2002. — 416 с.
2. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 262 с.
3. Сорока Н. Ф., Свирновский А. И., Рекун А. Л. // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 4. — С. 44—51.
4. Cheong H. S., Lee S. O., Choi C. B., et al. // Rheumatology. — 2007. — № 46 (2). — P. 209—214.
5. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas D., et al. // Ann Rheum Dis. — 2006. — № 65. — P. 144—148.
6. Lee Y. H., Ota F., Kim-Howard X., et al. // Rheumatology. — 2007. — № 46 (8). — P. 1274—1276.
7. Mok C. C., Ying K. Y., Mak A., et al. // Rheumatology. — 2006. — № 45 (4). — P. 425—429.
8. Robak T., Robak E., Sysa-Jedrzejowska A. // Acta Hematol. Pol. — 1995. — № 6 (2). — P. 145—151.
9. Tiefenthaler M., Bacher N., Linert H., et al. // Lupus. — 2003. — № 12. — P. 321—441.
10. Yasutomo K. // Rheumatology. — 2003. — № 42. — P. 214—222.

Контактная информация:

Кучма Галина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Оренбургской государственной медицинской академии, e-mail: kuchma1v@yandex.ru