

Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение

Петров А.В., Белоглазов В.А., Шадуро Д.В., Гаффарова А.Р., Петров А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым, Россия
295006, Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea, 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров;
petroff14@yandex.ru

Contact:
Andrey Petrov;
petroff14@yandex.ru

Поступила 24.09.18

Цель исследования — оценка взаимосвязи между выявлением гематологических проявлений системной красной волчанки (СКВ) в ранней стадии заболевания и развитием других синдромов и симптомов заболевания, а также характером и тяжестью повреждения внутренних органов и систем организма в течение последующего пятилетнего периода.

Материал и методы. Проведен анализ данных клинического наблюдения 89 больных СКВ на протяжении пятилетнего периода. Изучались частота клинических проявлений СКВ, содержание антинуклеарных и антифосфолипидных антител, индекс повреждения SLICC/ACR SDI в зависимости от наличия гематологических проявлений СКВ в дебюте заболевания: лейкопении (ЛП), тромбоцитопении (ТП) и аутоиммунной гемолитической анемии (АГА).

Результаты и обсуждение. В дебюте СКВ ЛП наблюдалась у 21,3%, ТП — у 26,9%, АГА — у 8,9% больных. Наличие ЛП ассоциировалось с повышением частоты обнаружения антител к SSA, а ТП — с более частым выявлением антител к Ro-52, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду ($p < 0,05$). У больных с ТП в дебюте СКВ по сравнению с пациентами без гематологических проявлений было отмечено повышение ($p < 0,05$) кумулятивной частоты развития в течение пятилетнего периода нефрита (83,3 и 42,9%), поражений центральной нервной системы (70,8 и 26,5%), васкулита (45,8 и 10,2%) и эндокардита Либмана—Сакса (20,8 и 6,1% соответственно), что сопровождалось повышением значений индекса повреждения SLICC/ACR SDI (медиана составила соответственно 2,09 [1,82; 2,21] и 1,12 [0,81; 1,32], $p < 0,05$). У больных с ЛП в дебюте СКВ по сравнению с пациентами без гематологических проявлений была повышена ($p < 0,05$) кумулятивная частота развития пневмонита (15,8 и 6,1%) и синдрома Шегрена (15,7 и 2,0% соответственно).

Заключение. Возникновение ТП в дебюте СКВ является предиктором поражения почек, центральной нервной системы, периферических сосудов и клапанного аппарата сердца в течение последующих 5 лет.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лейкопения; тромбоцитопения; аутоиммунная гемолитическая анемия; антинуклеарные антитела.

Для ссылки: Петров АВ, Белоглазов ВА, Шадуро ДВ и др. Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):166–170.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE EARLY STAGE: ASSOCIATION WITH OTHER SYMPTOMS OF THE DISEASE AND POSSIBLE PROGNOSTIC VALUE.

Petrov A.V., Beloglazov V.A., Shadyro D.V., Gafarova A.R., Petrov A.A.

Objective: to assess the relationship between hematological manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) in the early stage of the disease and development of other syndromes and symptoms of the disease, as well as the nature and severity of internal organs damage during the subsequent five-year period.

Subjects and methods. The analysis of data of examination of 89 patients with SLE during the five-year period was carried out. The frequency of clinical manifestations of SLE, the level of antinuclear and antiphospholipid antibodies, SLICC/ACR damage index (SDI) depending on the presence of hematological manifestations of SLE in the onset of the disease including leukopenia (LP), thrombocytopenia (TP) and autoimmune hemolytic anemia (AGA) were studied.

Results and discussion. In the onset of SLE LP was observed in 21.3%, TP — in 26.9%, AGA — in 8.9% of patients. The presence of LP was associated with an increase of antibodies to SSA frequency, and TP — with more frequent detection of antibodies to Ro-52, cardiolipin and β -2-glycoprotein ($p < 0.05$). Patients with TP in the onset of SLE compared with patients without hematological manifestations, had an increase ($p < 0.05$) of the cumulative incidence of nephritis (83.3 and 42.9%), central nervous system lesions (70.8 and 26.5%), vasculitis (45.8 and 10.2%) and Libman-Sachs endocarditis (20.8 and 6.1%, respectively), which was accompanied by an increase of SDI values (median was 2.09 [2, 1.82; 2.21] and 1.12 [0.81; 1.32], $p < 0.05$). In patients with LP, the cumulative incidence of pneumonitis and Sjogren's syndrome was increased in the onset of SLE compared with patients without hematological manifestations (15.8 vs 6.1% and 15.7 vs 2.0%, respectively, $p < 0.05$).

Conclusion. Presence of TP in the onset of SLE is a predictor of kidneys, central nervous system, peripheral vessels and heart valves damage during the next 5 years.

Keywords: systemic lupus erythematosus; leukopenia; thrombocytopenia; autoimmune hemolytic anemia; antinuclear antibodies.

For reference: Petrov AV, Beloglazov VA, Shadyro DV, et al. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in the early stage: Association with other symptoms of the disease and possible prognostic value. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):166–170 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-166-170

Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, которое характеризуется гиперпродукцией аутоантител к различным клеточным компонентам с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Течение СКВ отличается значительной вариабельностью активности воспалительного процесса, спектра клинических проявлений и характера необратимых повреждений [2, 3]. При этом вовлечение в патологический процесс тех или иных органов или систем непредсказуемо и может происходить на разных стадиях заболевания [4, 5]. Согласно данным британской когорты больных СКВ, объединившей 1424 пациента, наблюдавшихся на протяжении 12 лет, чаще других в раннем периоде болезни встречаются мышечно-скелетные, неврологические, дерматологические и гематологические изменения [6, 7]. Наблюдаемые при СКВ гематологические проявления могут быть представлены как истинно аутоиммунными феноменами — аутоиммунной гемолитической анемией (АГА), лейкопенией (ЛП) и тромбоцитопенией (ТП), так и цитопеническими синдромами, связанными с применением иммуносупрессивных препаратов [8]. В настоящее время известно, что гематологические проявления значительно варьируют по степени выраженности и часто не требуют специфического лечения, за исключением тяжелой цитопении, рефрактерной к глюкокортикоидам (ГК) [9]; в то же время их значимость в качестве возможных предикторов дальнейшего течения СКВ изучена недостаточно.

Цель исследования — оценка взаимосвязи возникновения гематологических нарушений на ранней стадии СКВ с развитием других проявлений заболевания в течение последующего пятилетнего периода.

Материал и методы

В основу работы положен анализ обследования 89 больных СКВ, соответствующих критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г. [8], которые наблюдались в ГБУЗ РК «РКБ им. Семашко» с 2013 по 2017 г. Диагноз СКВ был установлен не более чем за 5 лет до включения в исследование. В этой группе было 79 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 57 лет.

Высокая степень активности по индексу SELENA-SLEDAI [10] наблюдалась у 17 (19,1%) больных, средняя — у 45 (50,6%), низкая/ремиссия — у 27 (30,3%).

Хронически активный (непрерывный) тип течения СКВ был у 27 (30,3%) больных, рецидивирующий — у 43 (48,3%), течение с длительными ремиссиями — у 19 (21,3%). Принимали ГК в дозах от 2,5 до 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон) 76 (85,4%) пациентов, в средних и высоких дозах — 9 (10,1%), а 4 (4,5%) ГК не получали. Гидроксихлорохин назначался в 34,8%, азатиоприн — в 31,4%, циклофосфамид — в 8,9%, микофенолата мофетил — в 6,7%, метотрексат — в 4,5% случаев.

При включении в исследование симптомы СКВ и гематологические показатели оценивались по данным медицинской документации до назначения иммуносупрессивных препаратов и ГК в дозе >10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Все больные, включенные в исследование, имели длительность СКВ до 1 года. Также изучались данные иммунологического исследования профиля антинуклеарных антител (АНА) с помощью иммуноблоттинга и определения антифосфолипидных антител иммуноферментным методом, проведенных в течение первых 2 лет

после установления диагноза. Через 5 лет после включения в исследование в стационаре или амбулаторно проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное исследование пациента. Всем больным также определялся индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR (SLICC/ACR) Damage Index (SDI) [11].

В исследовании использовались следующие определения гематологических проявлений СКВ: ЛП — уровень лейкоцитов в крови ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; нейтропения (НП) — уровень нейтрофилов в крови ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; лимфопения (ЛмП) — уровень лимфоцитов в крови ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; ТП — уровень тромбоцитов в крови ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух и более анализах; АГА — анемия с ретикулоцитозом. При обследовании больных на момент включения и через 5 лет оценивалась частота следующих клинических проявлений СКВ: дерматита (любые волчаночные высыпания, за исключением панникулита, буллезных и ангионевротических проявлений), язв слизистых оболочек, васкулита (язвы, гангрены, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморагии или данные биопсии либо ангиограммы, подтверждающие васкулит), миозита (проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы), поражений центральной нервной системы (ЦНС; цереброваскулит, асептический менингит, психозы, впервые возникшая эпилепсия, демиелинизирующий синдром, нарушение когнитивных функций), нефрита (>5 эритроцитов в поле зрения и/или >5 цилиндров, суточная протеинурия $>0,5$ г/сут), нефротического синдрома, лимфаденопатии, перикардита, плеврита, эндокардита Либмана—Сакса (поражение клапанов в связи с острым или перенесенным эндокардитом), синдрома Шегрена, синдрома Рейно, артрита (болезненность при пальпации и припухлость двух и более суставов). В конце наблюдения мы учитывали кумулятивную частоту развития клинических проявлений СКВ за 5 лет после установления диагноза.

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна—Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

В дебюте заболевания (табл. 1) чаще других встречались следующие проявления: артрит (70,8%), дерматит (65,2%), перикардит (40,4%) и синдром Рейно (40,4%).

Гематологические нарушения в дебюте наблюдались у 40 (44,9%) больных. ЛП была у 19 (21,3%) больных, причем во всех случаях она сочеталась с ЛмП и только в 4 (4,5%) — с НП. ТП диагностирована у 24 больных (26,9%), АГА — у 8 (8,9%). У 13 (14,6%) пациентов наблюдалось сочетание ТП и ЛП, у 3 (3,4%) — ЛП и АГА, у 2 (2,2%) — ТП и АГА и еще у 3 (3,4%) — АГА, ЛП и ТП. В большинстве случаев цитопенические синдромы не были выраженными и не требовали агрессивной иммуносупрессивной терапии. ГК и иммуносупрессивные препараты этим больным, как правило, назначались в связи с другими клиническими проявлениями. Только у двух больных с уровнем тромбо-

цитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ в сочетании с ЛП потребовалась пульс-терапия метилпреднизолоном.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ частоты клинических синдромов у больных с гематологическими изменениями. В группу сравнения вошли 49 больных без гематологических нарушений в дебюте заболевания (табл. 2). Согласно данным этого анализа, у больных с ЛП частота развития васкулита была выше, а частота выявления лимфаденопатии — ниже, чем при отсутствии гематологических изменений. Частота остальных проявлений СКВ при наличии и отсутствии гематологических нарушений не различалась.

У больных с ЛП была повышена частота выявления антител к SSA, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду, а у больных с ТП — антител к Ro-52, кардиолипину и бета-2-гликопротеиду (табл. 3). У больных с АГА отмечалось снижение частоты обнаружения антител к Sm.

При обследовании больных через 5 лет наблюдалось увеличение частоты нефрита (39,3%), поражений ЦНС (23,5%), перикардита (12,4%), язв слизистых оболочек (11,3%), васкулита (10,2%), дерматита (10,1%) и эндокардита Либмана–Сакса (7,8%). Частота остальных клинических проявлений в течение 5 лет увеличилась менее чем на 7%. Медиана индекса повреждения SLICC/ACR SDI через 5 лет составила 1,69 [0,96; 2,18] за счет доменов органических изменений органа зрения (0,52 [0,38; 0,71]), почек (0,26 [0,19; 0,30]), нервной системы (0,24 [0,18; 0,29]), сердца (0,19 [0,15; 0,23]), легких (0,05 [0,04; 0,07]), периферических сосудов (0,03 [0,02; 0,04]), костно-мышечной системы (0,16 [0,12; 0,19]), кожи (0,08 [0,06; 0,11]), половой системы (0,07 [0,02; 0,12]), сахарного диабета (0,09 [0,07; 0,13]).

У больных, имевших в дебюте ЛП, через 5 лет отмечалась более высокая частота пневмонита и синдрома Шегрена, а у больных с ТП — васкулита, поражений ЦНС, нефрита и эндокардита Либмана–Сакса (табл. 4). Индекс повреждения SLICC/ACR SDI при наличии в дебюте ТП

Таблица 1 Частота клинических проявлений СКВ в различные периоды болезни, n (%)

Клинические проявления СКВ	При установлении диагноза	Через 5 лет
Дерматит	58 (65,2)	67 (75,3)
Язвы слизистых оболочек	16 (17,9)	26 (29,2)
Васкулит	6 (6,7)	15 (16,9)
Миозит	2 (2,2)	3 (3,4)
Поражение ЦНС	11 (12,4)	32 (35,9)
Нефрит	9 (10,1)	44 (49,4)
Нефротический синдром	3 (3,4)	7 (7,9)
Лимфаденопатия	16 (17,9)	21 (23,6)
Перикардит	36 (40,4)	47 (52,8)
Пневмонит	5 (5,6)	6 (6,7)
Плеврит	9 (10,1)	10 (11,2)
Эндокардит Либмана–Сакса	1 (1,1)	8 (8,9)
Синдром Шегрена	1 (1,1)	5 (5,6)
Артрит	63 (70,8)	79 (90,8)
Синдром Рейно	36 (40,4)	44 (49,4)

был достоверно выше, чем при отсутствии гематологических нарушений (соответственно 2,09 [1,82; 2,21] и 1,12 [0,81; 1,32]; $p < 0,05$), в то время как у больных с ЛП (1,79 [1,48; 2,05]) и (1,53 [1,19; 1,74]) и АГА значения индекса повреждения были сопоставимы с соответствующим показателем в группе сравнения.

Обсуждение

Согласно многим популяционным и эпидемиологическим исследованиям, несмотря на значительную гетерогенность вариантов дебюта заболевания и типов течения, СКВ характеризуется неуклонным прогрессирующим течением с накоплением органических изменений

Таблица 2 Частота клинических проявлений в дебюте СКВ у больных с различными гематологическими нарушениями, n (%)

Клинические проявления СКВ	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Дерматит	11 (57,9)	12 (50,0)	3 (37,5)	33 (67,3)
Язвы слизистых оболочек	3 (15,8)	5 (20,8)	2 (25,0)	11 (22,4)
Васкулит	3 (15,8)*	3 (12,5)	0	3 (6,1)
Миозит	1 (5,3)	0	0	1 (2,0)
Поражение ЦНС	2 (10,5)	4 (16,7)	1 (12,5)	2 (4,1)
Нефрит	1 (5,3)	3 (12,5)	2 (25,0)	5 (10,2)
Нефротический синдром	0	0	1 (12,5)	3 (6,1)
Лимфаденопатия	1 (5,3)*	3 (12,5)	1 (25,0)	12 (24,5)
Перикардит	4 (21,1)	5 (20,8)	2 (25,0)	28 (57,1)
Пневмонит	2 (10,5)	1 (4,2)	1 (12,5)	3 (6,1)
Плеврит	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (12,5)	6 (12,2)
Эндокардит Либмана–Сакса	0	1 (4,2)	0	0
Синдром Шегрена	0	0	0	1 (2,0)
Артрит	11 (57,9)	13 (54,2)	4 (50,0)	34 (69,4)
Синдром Рейно	8 (42,1)	15 (62,5)	2 (25,0)	20 (40,8)

Примечание. * — достоверные различия между значением показателя при наличии и отсутствии гематологических нарушений, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3, 4).

Таблица 3 Частота выявления иммунологических изменений в раннем периоде СКВ у больных с различными гематологическими симптомами, n (%)

Виды аутоантител	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Антитела к нативной ДНК	6 (31,6)	9 (37,5)	3 (37,5)	24 (48,9)
Антитела к Sm	2 (10,3)	4 (16,7)	0*	10 (20,4)
Антитела к рибонуклеопротеидам	7 (36,8)	10 (41,6)	2 (25,0)	29 (59,1)
Антитела к SSA	7 (36,8)*	4 (16,7)	2 (25,0)	7 (14,2)
Антитела к SSB	4 (21,1)	1 (4,2)	1 (12,5)	8 (16,3)
Антитела к Ro-52	2 (10,3)	5 (20,8)*	1 (12,5)	2 (4,1)
Антитела к Sm/RNP	2 (10,3)	3 (12,5)	1 (12,5)	5 (10,2)
Антитела к кардиолипину	4 (21,1)*	10 (41,6)*	0	2 (4,1)
Антитела к бета-2-гликопротеиду	3 (15,8)*	7 (29,2)*	0	3 (6,1)

в органах — мишенях аутоиммунного воспалительного процесса [3, 4, 6, 12, 13]. У наших больных на момент установления диагноза СКВ превалировали относительно доброкачественные синдромы. Так, распространенность артрита составила 70,8%, дерматита — 65,2%, перикардита — 40,4%, синдрома Рейно — 40,4%. В то же время отмечалась относительно низкая частота таких потенциально опасных проявлений, как нефрит (10,1%), васкулит (6,7%), цереброваскулит и энцефалит (12,4%), пневмонит (5,6%), эндокардит Либмана—Сакса (1,1%). В течение следующих 5 лет отмечалось увеличение частоты поражения почек (до 49,4%), ЦНС (до 35,9%), клапанного аппарата сердца (до 8,9%) и периферических сосудов (до 16,9%), что обусловило повышение медианы индекса повреждения до 1,69.

Частота развития гематологических проявлений в дебюте СКВ (ЛП — 21,3%, ТП — 26,9%, АГА — 8,9%) в нашем исследовании в целом соответствовала данным других авторов [14–16]. При этом клиническое значение характерных для СКВ гематологических изменений имеет противоречивый характер. С одной стороны, они являются важными диагностическими маркерами СКВ в раннем периоде,

иногда играя критическую роль в установлении диагноза. Гематологические проявления возникают в дебюте заболевания вследствие выработки аутоантител к компонентам мембран форменных элементов крови, костного мозга или клеток-предшественников [9, 17, 18]. С другой стороны, после назначения ГК и иммуносупрессивных препаратов уровень эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у большинства больных возвращается к нормальным значениям, и только в редких случаях цитопенический синдром достигает выраженности, требующей активной терапии. В связи с этим клиническая значимость гематологических синдромов как фактора, влияющего на прогрессирование повреждения органов и систем организма, при длительном течении СКВ не является существенной.

В нашем исследовании были получены данные о возможном прогностическом значении ТП и ЛП. При сопоставлении данных о частоте клинических проявлений у наблюдаемых больных в дебюте заболевания и через 5 лет от установления диагноза было отмечено, что у пациентов с ТП повышена частота развития нефрита, васкулита, поражений ЦНС и клапанного аппарата сердца, что повлекло за собой увеличение индекса повреждения SLICC/ACR

Таблица 4 Частота клинических проявлений через 5 лет после установления диагноза в зависимости от характера гематологических нарушений в дебюте, n (%)

Клинические проявления СКВ	ЛП (n=19)	ТП (n=24)	АГА (n=8)	Больные без гематологических проявлений (n=49)
Дерматит	12 (63,2)	14 (58,3)	3 (37,5)	39 (79,6)
Язвы слизистых оболочек	5 (26,3)	5 (20,8)	1 (12,5)	16 (32,7)
Васкулит	5 (26,3)	11 (45,8)*	1 (12,5)	5 (10,2)
Миозит	1 (5,3)	0	0	2 (4,1)
Поражение ЦНС	7 (36,8)	17 (70,8)*	2 (25,0)	13 (26,5)
Нефрит	8 (42,1)	20 (83,3)*	4 (50,0)	21 (42,9)
Нефротический синдром	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (12,5)	5 (10,2)
Лимфаденопатия	3 (15,8)	3 (12,5)*	3 (37,5)	16 (32,7)
Перикардит	7 (36,8)	7 (29,2)*	4 (50,0)	34 (69,4)
Пневмонит	3 (15,8)*	1 (4,2)	1 (12,5)	3 (6,1)
Плеврит	2 (10,5)	2 (8,3)	1 (12,5)	6 (12,2)
Эндокардит Либмана—Сакса	1 (5,3)	5 (20,8)*	0	3 (6,1)
Синдром Шегрена	3 (15,7)*	1 (4,2)	0	1 (2,0)
Артрит	13 (68,4)	15 (62,5)	5 (62,5)	42 (85,7)
Синдром Рейно	9 (47,4)	19 (79,2)	3 (37,5)	23 (46,9)

SDI. Возможно, ТП является частью патогенетического фенотипа СКВ с выработкой антител к компонентам интимы мелких сосудов и развитием в них иммуновоспалительного процесса, проявляющегося поражением почечных клубочков, развитием цереброваскулита, эндокардита и кожного васкулита. Об этом косвенно свидетельствует повышенная частота выявления у больных с ТП в нашем исследовании антифосфолипидных антител и антител к Ro-52, что также было продемонстрировано и в некоторых других работах [19, 20].

У больных с ЛП чаще, чем при отсутствии гематологических нарушений, в дебюте СКВ выявлялись антитела к антигену SSA, что сопровождалось ассоциацией с такими относительно редкими клиническими проявлениями СКВ, как пневмонит и синдром Шегрена. У больных с ЛП за время наблюдения не отмечалось повышения индекса повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:949-56. doi: 10.1177/0961203310366572
3. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2017;4:e000192. doi: 10.1136/lupus-2016000192
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113-24. doi: 10.1097/00005792-199303000-00005
5. Doria A, Zen M, Canova M, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev*. 2010;10:55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
6. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, et al. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Sci Med*. 2017;4:e000172. doi: 10.1136/lupus-2016000172
7. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6
8. Petri M, Orbai A-M, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
9. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Hematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000078. doi: 10.1136/lupus-2014000078
10. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135
11. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
12. Yee Chee-Seng, Farewell V, Isenberg D. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology*. 2009;48:691-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep064
13. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000060. doi: 10.1136/lupus-2014000060
14. Laurence J, Wong JE, Nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus erythematosus*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. P. 771-806.
15. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, et al. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:867-70.
16. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:209-17. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01195.x
17. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, et al. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 1995;89:137-41. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08919.x
18. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3167-72. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368. Epub 2009 Jul 28.
19. Silva LM, Garcia AB, Donadi EA. 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
20. Lopez-Soto A, Cervera R, Font J, et al. Isotype distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:143-9.

Таким образом, выявленная ассоциация с потенциально тяжелыми органными поражениями почек, сердца и ЦНС при СКВ позволяет рассматривать ТП в качестве перспективного прогностического маркера, который может влиять на дальнейшую тактику мониторинга и лечения больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.