

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СИНДРОМ ФЕЛТИ И Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ – ЗАКОНОМЕРНОЕ СОЧЕТАНИЕ

*Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина, Е.С.Позднякова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Синдром Фелти, впервые описанный в 1924г. [1], представляет собой вариант ревматоидного артрита (РА), характерными симптомами которого являются увеличение селезенки и стойкая нейтропения. Его частота среди всей популяции больных РА составляет около 0,5%. Как правило, речь идет о среднетяжелом или тяжелом варианте заболевания с наличием ревматоидного фактора (РФ) и таких системных проявлений, как лихорадка, ревматоидные узлы, умеренное увеличение печени, кожный васкулит, язвы голеней, анемия. Нередко отмечается несоответствие между внесуставными проявлениями и весьма скромной выраженностью суставного синдрома. Мы полагаем, что это может быть связано с уменьшенным количеством нейтрофилов, которым принадлежит важная роль в поддержании воспалительного процесса в суставах. Выраженная нейтропения предрасполагает к развитию инфекций, которые могут явиться серьезной угрозой здоровью и жизни. Синдрому Фелти свойственны отчетливые неспецифические признаки повышенной функции иммунной системы: помимо РФ, в сыворотке часто обнаруживаются ядерные антитела, повышение уровня иммуноглобулинов, криоглобулины, высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Синдром Фелти и его клиническое своеобразие хорошо известны большинству ревматологов. В то же время им почти ничего неизвестно о твердо установленной связи этого синдрома с редким гематологическим заболеванием – Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ-лейкозом). Эти заболевания сочетаются с необычно высокой для редких болезней частотой: синдром Фелти встречается при БГЛ-лейкозе в 25-33% (!) случаев [2,3]. Такая частота исключает вероятность случайных сочетаний и побуждает искать возможную патогенетическую общность синдрома Фелти и БГЛ-лейкоза.

Большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) в соот-

ветствии с названием представляют собой крупные клетки с эксцентрически расположенным ядром и обильной цитоплазмой с азурофильной зернистостью. Они составляют 10-15% всех лимфоцитов периферической крови. По своему иммунофенотипу большинство из них (около 85%) являются CD3–CD56+ естественными киллерами, остальные – цитотоксическими CD3+CD8+ Т-лимфоцитами, которые уже подвергались антигенной стимуляции. Рецептор этих Т-клеток (Т-лимфоцитарный рецептор – TCR) состоит из двух пептидных цепей α и β . Считается, что основная физиологическая функция указанных цитотоксических Т-лимфоцитов заключается в антивирусном эффекте. БГЛ-лейкоз, впервые описанный только в 1985 г. [4], может развиваться из обоих типов БГЛ, причем клиническое течение и прогноз лейкоза из естественных киллеров оказываются более тяжелыми.

БГЛ-лейкоз, с которым столь часто сочетается синдром Фелти, происходит из цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, и именно об этом варианте лейкоза идет речь в данной статье. Его частота составляет только 2-3% всех хронических лимфолейкозов, в литературе описано около 400 случаев. Заболевание чаще развивается в пожилом возрасте (средний возраст около 60 лет), и у большинства больных в течение многих лет протекает клинически латентно. Первыми проявлениями болезни могут быть слабость (иногда в результате анемии) и такие общие симптомы, как похудание, ночные поты, повышение температуры тела. У половины больных диагноз ставится в связи с возникновением частых инфекций [5]. Главные объективные симптомы при первом обращении к врачу – умеренное увеличение селезенки, лимфоцитоз и нейтропения; возможна также анемия в связи с гипоплазией эритроцитарного ростка. В норме содержание БГЛ в периферической крови составляет 200-400 в 1 мкл. Более чем у 90% больных БГЛ-лейкозом абсолютное количество БГЛ при первом обращении превышает 1000 в 1 мкл, а в последующем часто превышает 2000 в 1 мкл. Увеличение количества БГЛ обнаруживается в периферической крови, костном мозге, селезенке и печени. Лимфатические узлы вовлекаются в про-

цесс очень редко. Общие симптомы — лихорадка, ночные поты, похудание — встречаются у 20-40% больных, увеличение печени — у 10%.

Характерна относительная и абсолютная нейтропения. Ко времени постановки диагноза у 25-30% больных абсолютное количество нейтрофилов бывает менее 500 в 1 мкл. Основную угрозу здоровью и жизни представляют инфекции вследствие стойкой нейтропении. Тем не менее летальный исход в связи с этим заболеванием необычен. БГЛ-лейкоз часто сочетается не только с РА, но также с другими аутоиммунными заболеваниями, включая гемолитическую анемию, тромбоцитопению, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, системную склеродермию [6,7]. В сыворотке больных нередко обнаруживаются аутоантитела к ядерным компонентам, тромбоцитам и нейтрофилам, гипергаммаглобулинемия, нарастание уровня циркулирующих иммунных комплексов. Для лечения БГЛ-лейкоза с успехом используют глюкокортикоиды (ГК), метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин А [5,6]. Терапия обычно проводится в течение неопределенно длительного времени, хотя у отдельных больных ремиссия достигается после относительно короткого курса лечения. В частности, описывалась полная гематологическая ремиссия с исчезновением моноклоновости лимфоцитов после назначения малых доз метотрексата [8]. Для противодействия нейтропении иногда с успехом применяли гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы [9]. Спленэктомия не всегда приводит к уменьшению нейтропении.

Малосимптомное и в большинстве случаев многолетнее латентное течение БГЛ-лейкоза объясняет тот факт, что характерное сочетание этого заболевания с синдромом Фелти впервые отметили не ревматологи, а гематологи. Присоединение синдрома Фелти к БГЛ-лейкозу существенно изменяет клиническую картину этого лейкоза, ранее весьма бедную, и поэтому не может не привлечь внимание врача. В то же время на фоне яркой клиники синдрома Фелти симптомы БГЛ-лейкоза незаметны, т.к. они совпадают с уже имеющимися спленомегалией, нейтропенией и т.д. Интересно, что сообщения о лимфоидной инфильтрации костного мозга у отдельных больных с синдромом Фелти имелись в литературе задолго до первого описания БГЛ-лейкоза [10], но не привлекали специального внимания.

Приводим собственные наблюдения сочетаний синдрома Фелти и БГЛ-лейкоза.

Больная С., 64 лет, обратилась в Институт ревматологии РАМН в январе 2007 г. с жалобами на боль, ограничение движений в крупных суставах, утреннюю скованность в течение часа, эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр.

Больна с февраля 1994 г., когда впервые появились боли в правом тазобедренном суставе, через полгода присоединились боли в суставах кистей,

стоп, локтевых и коленных, появилась узловатая эритема на голених и бедрах. Установлен диагноз РА, проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), делагиллом, дипроспаном внутрисуставно. После этого в течение 6 лет лечилась методами тибетской медицины, гомеопатическими средствами и НПВП, заболевание протекало с чередованием обострений и ремиссий. С 1997 г. в общем анализе крови стал отмечаться лимфоцитоз в сочетании с гранулоцитопенией. Летом 2000 г. — выраженное обострение суставного синдрома, эпизоды повышения температуры до 40° С. В декабре 2000 г. — опоясывающий герпес, затем — левосторонняя верхнедолевая пневмония, по поводу которой была госпитализирована (в анализах крови Нв 80 г/л, лейкоциты 1000 в 1 мкл, СОЭ 78 мм/час). В последующие годы часто болела острыми респираторными заболеваниями. В 2001 г. госпитализирована в Институт ревматологии, где установлен диагноз синдрома Фелти. Была предпринята попытка назначения в качестве базисного препарата тауредона, который вызвал значительное улучшение, но в связи с развитием через несколько месяцев аллергической реакции (сыпь геморрагического характера на коже живота и нижних конечностей) был отменен. Выписана с рекомендацией приема ГК и НПВП, которые получает до настоящего времени. В 2006 г. состояние ухудшилось, летом и в ноябре отмечались эпизодические подъемы температуры тела до 40° С.

Общее состояние в этот период удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Припухлость обоих коленных суставов, больше правого, и голеностопных суставов. Симптом поперечного сжатия стоп положительный. Легкие: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, единичные экстрасистолы, шумов нет. Пульс 73 в 1 мин, АД 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберного края на 1 см, селезенка — на 3 см (плотная, безболезненная). Увеличение печени и селезенки подтверждено также при ультразвуковом исследовании брюшной полости. Область почек безболезненная.

Анализ крови 29.12.2006 г.: количество лейкоцитов 4600 в 1 мкл, лимфоцитов 92%. При последующих анализах крови в январе 2007 г.: Нв 137-147 г/л, лейкоц. 7200-9000 в 1 мкл, эоз. 0-1%, пал. 2-18%, сегм. 2-33%, лимф. 50-67%, мон. 11-14%, СОЭ 14-17 мм/час, тромбоциты 169-170 тыс. в 1 куб. мм.

Глюкоза 4,5 ммоль/л, креатинин 78,5 мкмоль/л, мочевиная кислота 163,6 мкмоль/л, общий билирубин 10,3 мкмоль/л, прямой билирубин 2,1 мкмоль/л, АЛТ 14,7 Ед/л, АСТ 11,6 Ед/л, щелочная фосфатаза 122,74 Ед/л.

РФ в сыворотке 1:160, С-реактивный белок 6 мг/л, криопреципитины отр., циркулирующие иммунные комплексы 337 (норма до 130).

Рентгенография суставов: утолщение мягких тканей в области суставов кистей, стоп и коленных. Околосуставной остеопороз. Многочисленные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели многих суставов кистей и стоп, эрозии отдельных костей. Неравномерно сужены щели коленных суставов, больше слева.

В декабре 2006 г. проведена стерильная пункция. В миелограмме количество лимфоцитов увеличено до 27,2% (норма — 4-14%), среди них 73,3% CD3+ и 75,5% CD8+. Заключение: иммунофенотип соответствует Т-клеточному лимфопролиферативному заболеванию. При морфологическом и иммунофенотипическом исследовании лимфоцитов периферической крови среди них оказалось 93,5% носителей молекулы CD3, 79,6% носителей CD8 и 94,6% клеток с рецептором TCR α/β — картина периферического Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов с типичным фенотипом CD3+CD8+TCR α/β +

Поставлен диагноз: Ревматоидный артрит с системными проявлениями, синдромом Фелти; РФ+, стадия III, активность 2 степени, функциональная недостаточность суставов 2 степени. Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ-лейкоз).

Лечение: пульс-терапия дексаметазоном (3 внутривенных введения в суммарной дозе 130 мг), метипред 6 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, метотрексат 7,5 мг в неделю. Эта терапия привела к быстрому улучшению суставного синдрома, но в течение следующих месяцев (февраль-март 2007 г.) дважды перенесла очаговую пневмонию, в связи с чем в качестве базисного препарата для лечения РА вместо метотрексата был назначен циклоспорин А (по 150 мг в день), который по сравнению с другими иммунодепрессантами почти не вызывает инфекционных осложнений.

На основании анализа описанного случая можно предположить, что сочетание рассматриваемых заболеваний развилось в результате присоединения БГЛ-лейкоза к синдрому Фелти. В течение ряда лет синдром Фелти протекал типично и, как свойственно классическому ревматоидному процессу, продемонстрировал отчетливое улучшение после парентерального назначения препарата золота тауредона. Однако через несколько лет в крови началось постепенное, но неуклонное нарастание количества лимфоцитов, снижение относительного и абсолютного количества нейтрофилов, участились интеркуррентные инфекционные заболевания. Повидимому, именно к этому периоду относится начало лейкоза.

При сочетании синдрома Фелти и БГЛ-лейкоза весьма сложно решить вопрос, какой из двух патологических процессов первичен — ревматоидный или лейкозный. В принципе нельзя исключить оба варианта. С одной стороны, при синдроме Фелти,

как и при любом активном аутоиммунном процессе, происходит усиленная пролиферация клеток иммунной системы, что повышает вероятность мутаций в их геноме с последующим развитием относительно автономного моноклона, резистентного к регулирующим влияниям организма. Клетки данного клона способны воспринимать собственные ткани как «не свое», что может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе РА. В связи с этим высказывается мнение, что БГЛ-лейкоз в действительности может представлять собой первично аутоиммунное заболевание, вызванное хронической антигенной стимуляцией, которая привела к выраженной экспансии только одного клона цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [11]. Описанное выше наблюдение больной С. вполне соответствует этой концепции.

С другой стороны, при возникновении истинного лейкозного моноклона иммунокомпетентных клеток эти клетки также могут утрачивать толерантность по отношению к собственным тканям (в том числе суставным) и развигивать против них иммунные реакции. Этому представлению вполне соответствует наличие при БГЛ-лейкозе аутоиммунных реакций по отношению не только к суставам, но также к эритроцитам, тромбоцитам, нейтрофилам и тканям щитовидной железы. Такая последовательность патологических процессов, повидимому, имела место у второй наблюдавшейся нами больной П., 63 лет. Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов был диагностирован у нее в 2000 году, после чего она регулярно наблюдалась в гематологическом учреждении; специального лечения не требовалось. Каких-либо ревматических жалоб у пациентки не было. Через 3 года у нее впервые возникли боли в мелких суставах обеих кистей. В последующем эти боли усилились, появилась припухлость лучезапястных, пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, выраженная утренняя скованность в них. При исследовании больной в 2007 г. у нее была типичная картина РА с синдромом Фелти.

Пока неизвестно, почему синдром Фелти сочетается именно с лейкозом из больших гранулярных CD8+ Т-лимфоцитов, а не из каких-либо иных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Не исключено, что геном этих цитотоксических клеток является относительно более нестабильным и потому более склонным к мутациям. Кроме того, отдельные авторы склонны считать, что моноклоновость БГЛ при синдроме Фелти не является лейкозом в строгом смысле этого понятия, а представляет собой незлокачественную моноклоновую реакцию супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов на активную аутоантигенную стимуляцию иммунной системы при синдроме Фелти. В соответствии с таким подходом Т. Lamy и Т.Р. Loughran [2] полагают, что БГЛ-лейкоз и синдром Фелти представ-

ляют собой спектр одного и того же заболевания. Об этом отчасти свидетельствует также активация одних и тех же генов в лейкемических клетках при БГЛ-лейкозе и в активированных цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах [12]. В лейкемических клетках содержатся те же ферменты (перфорин и гранзим), которые используются цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами для разрушения клеток-мишеней. Помимо сходства клинических и гематологических проявлений, подчеркивается высокая частота обнаружения антигена гистосовместимости HLA-DR4 при обеих болезнях [2]. Интересно, что в части случаев при положительном эффекте терапии ГК и цитостатическими препаратами уменьшение выра-

женности общих симптомов и цитопений не коррелирует с количеством БГЛ в периферической крови и костном мозге. Это позволяет предположить, что лечебный эффект терапии определяется в большей степени не прямым цитотоксическим влиянием на БГЛ (что можно было бы ожидать при истинном лейкозе), а более глубоким иммуномодулирующим действием [6].

Патогенетические связи синдрома Фелти и БГЛ-лейкоза вызывают много вопросов и в основном остаются нерешенными. Можно полагать, что выяснение этих связей приведет к установлению важных общих закономерностей в развитии аутоиммунных процессов и моноклоновых гемопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Felty A.R. Chronic arthritis in the adult, associated with splenomegaly and leucopenia. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1924, 35, 16-20.
2. Lamy T., Loughran T.P. Large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Control*, 1998, 5, 25-33.
3. Loughran T.P. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood*, 1993, 82, 1-14.
4. Loughran T., Kadin M., Starkebaum G. et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann.Int.Med.*, 1985, 102, 169-175.
5. Rose M.G., Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. *Oncologist*, 2004, 9, 247-258.
6. Sokol L., Loughran T. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist*, 2006, 11, 263-273.
7. Charlanne H., Lambert M., Hachulla E. et al. Large granular lymphocyte leukemia associated with systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2004, 43, 1197-1198.
8. Hamidou M., Bani Sadr F., Lamy T. et al. Low-dose methotrexate for the treatment of patients with large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis. *Amer.J.Med.*, 2000, 108, 730-732.
9. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin.Hematol.*, 2002, 39, 121-127.
10. Moore R.A., Brunner C.M., Sandusky W.R. et al. Felty's syndrome: Long-term follow-up after splenectomy. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 75, 381.
11. Wlodarski M.W., O'Keefe C., Howe E.C. et al. Pathologic clonal cytotoxic T-cell responses: nonrandom nature of the T-cell-receptor restriction in large granular lymphocyte leukemia. *Blood*, 2005, 106, 2769-2780.
12. Kothapalli R., Bayley R.D., Kusmartzeva I. Constitutive expression of cytotoxic proteases and down-regulation of protease inhibitors in LGL leukemia. *Int. J. Oncol.*, 2003, 22, 33-39.

Поступила 19.03.07