

5. Синдром Фелти

В.Р. Городецкии

Введение

В 1924 г. в больнице Джона Хопкинса американский врач Август Фелти описал пять пациентов, которые имели хронический артрит, спленомегалию и выраженную лейкопению [1]. Эпоним «синдром Фелти» (ФС) впервые использовали в 1932 г. Ханрахан и Миллер [2]. Классической триадой ФС является комбинация серопозитивного РА, нейтропении и спленомегалии [3]. Хотя спленомегалия служит типичным симптомом ФС, она не является абсолютным диагностическим требованием для постановки этого диагноза [4, 5]. В ряде исследований было продемонстрировано, что размер селезенки не коррелирует с нейтропенией и что пациенты без спленомегалии не отличаются от пациентов с полной триадой [6–8]. Стойкое необъяснимое снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$ является обязательным критерием для того, чтобы предположить ФС у пациента с серопозитивным РА. ФС — это клинический диагноз, и не существует специфических диагностических тестов для его подтверждения; поэтому ФС, по сути, является диагнозом исключения. Исследования, посвященные ФС, следует рассматривать с оговоркой, что почти все они проводились без проведения специальных молекулярных исследований, позволяющих выявить Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БЛ), лимфопрролиферативную опухоль, которая нередко ассоциирована с РА и имеет клиническую картину, симулирующую ФС (см. раздел «Диагностика и дифференциальная диагностика»).

Эпидемиология

Примерно у 1–3% пациентов с РА развивается ФС [9]. Однако с развитием фармакотерапии РА частота ФС значительно снизилась [10]. Средний возраст пациентов составляет 60 лет, соотношение женщин и мужчин 1,5:1,0 [4].

Патогенез

Существуют убедительные доказательства того, что генотип HLA-DRB1*04 является фактором риска развития ФС [11]. Это может объяснять, почему пациенты с ФС более часто имеют семейную историю РА, чем пациенты с РА без ФС [8]. Точные патофизиологические механизмы, приводящие к развитию нейтропении и спленомегалии при ФС, неизвестны. Считается, что основной причиной нейтропении являются дефекты выживания нейтрофилов [4, 12]. В патогенез нейтропении могут быть вовлечены циркулирующие иммунные комплексы [13] и ряд аутоантител, которые выявлялись в сыворотке крови пациентов с ФС более часто или в более высоких титрах по сравнению с пациентами с серопозитивным РА без ФС, а именно к гистонам H3, H4 и H2A, деиминированным пептидиларгининдеиминазой 4-го типа [14]; к глюкозо-6-фосфат-изомеразе [15]; к эукариотическому фактору элонгации 1A-1 [16].

Аутоантитела против гранулоцитарного колониестимулирующего фактора были обнаружены у 73% пациентов с ФС [17]. Однако, учитывая, что костный мозг при ФС в большинстве случаев имеет нормальную клеточность или миелоидную гиперплазию с увеличением количества незрелых нейтрофилов и снижением числа зрелых форм [4], патогенетическое значение антител к гранулоцитарному колониестимулирующему фактору в развитии нейтропении у пациентов с ФС представляется маловероятным.

Несмотря на то что гранулоциты выявляются в периартериолярных лимфоидных муфтах селезенки даже в случаях с тяжелой гранулоцитопенией [18], секвестрация и деструкция нейтрофилов в селезенке, как возможный патогенетический механизм нейтропении, ставится некоторыми авторами под сомнение [4].

Генез спленомегалии у пациентов с ФС не установлен. Гистологическое исследование ткани селезенки неспецифично. В красной пульпе видны расширенные синусоиды и селезеночные тяжи, повышенное количество макрофагов и плазматических клеток. Фолликулы белой пульпы обычно гиперплазированы [19–21]. У некоторых пациентов с ФС увеличение селезенки, возможно, связано с портальной гипертензией, возникающей в результате узелковой регенеративной гиперплазии печени [22].

Клинические проявления

В табл. 5.1, на основании совокупности литературных данных, приведены клинические проявления и их частота в ФС [6–8, 19, 23].

Таблица 5.1. Клинические проявления синдрома Фелти

Признаки/симптомы	Частота, %
Основные	
РА	100
Нейтропения	100
Спленомегалия	90
Малые	
Ревматоидные узлы	53–82
Язвы голеней	16–41
Пигментация кожи	5–29
Гепатомегалия/портальная гипертензия	5–68
Серозит	0–22
Увеличение лимфатических узлов	0–34
Нейропатия	11–17
Эписклерит	0–8

ФС обычно развивается в среднем через 10–15 лет после манифестации РА [7, 24], но в редких случаях нейтропения и спленомегалия могут предшествовать артриту [25–28].

Эрозивный артрит при ФС обычно тяжелый, но это скорее связано с длительностью РА до начала нейтропии и спленомегалии [9]. В когорте из 25 пациентов с ФС и медианой длительности РА, составляющей 7 лет до развития нейтропии и/или спленомегалии, эрозивный артрит был выявлен у 77% пациентов [29]. Интересно, что активный синовит реже наблюдается у пациентов с РА, у которых развилась нейтропения, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем нейтрофилов [8]. Однако тяжелые внесуставные проявления и высокие титры РФ более часто ассоциируются с ФС, чем с РА без ФС [7, 24]. Описаны немногочисленные серонегативные по РФ случаи ФС, однако титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду у этих пациентов был высоким [29, 30].

Нейтропения, по определению, является облигатным критерием для диагноза ФС и может проявляться в виде повышенной частоты и тяжести бактериальных инфекций. Интересно, что у некоторых пациентов

с ФС, несмотря на тяжелую нейтропению вплоть до агранулоцитоза, может не отмечаться инфекционных осложнений в течение длительного периода времени. Спленомегалия присутствует более чем у 90% пациентов с ФС, но размер селезенки не коррелирует с уровнем нейтрофилов [6, 7, 23].

Диагностика и дифференциальная диагностика

ФС необходимо подозревать у пациента с РА и необъяснимой нейтропенией вне зависимости от размеров селезенки. Существует широкий спектр патологий у пациентов с РА, которые могут имитировать ФС.

В первую очередь следует исключить нейтропению, вызванную лекарственной терапией (лекарственно-индуцированная нейтропения). Для этого необходима отмена препарата, который может вызывать нейтропению. Метотрексат, ритуксимаб, лефлуномид, тоцилизумаб, циклофосфамид, азатиоприн, сульфасалазин, антагонисты ФНО- α , противомаларийные препараты, анальгетики и НПВП наиболее часто являются причиной лекарственной нейтропии у пациентов с РА [21]. Важно помнить, что, в отличие от других препаратов, нейтропения, вызванная ритуксимабом, возникает в среднем через 4,5 мес (диапазон 3,0–6,5 мес) после последней инфузии ритуксимаба [31]. Среднее время полного восстановления числа нейтрофилов составляет 9 дней (диапазон 9–24 дня) [32]. Если через месяц после отмены препарата, который, по предположению врача, является причиной нейтропии, уровень нейтрофилов не восстановился, тогда требуется обследование у гематолога для исключения ряда патологий, вызывающих нейтропению.

Наиболее частой патологией, которая симулирует ФС, является Т-БГЛ. Т-БГЛ характеризуется экспансией больших гранулированных лимфоцитов и в большинстве случаев имеет индолентное клиническое течение. Характерными признаками Т-БГЛ служит повышение абсолютного количества больших гранулированных лимфоцитов в крови выше $2 \times 10^9/\text{л}$, цитопения (чаще всего нейтропения) и спленомегалия. Особенностью Т-БГЛ является ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, и в первую очередь с РА. РА диагностируют у 17–28% пациентов с Т-БГЛ [33, 34]. С другой стороны, моноклональная перестройка генов Т-клеточных рецепторов, которая может указывать на наличие Т-БГЛ, встречается у 3,6% пациентов с РА [35].

Недавние исследования показали, что у 49% пациентов с Т-БГЛ нет увеличения абсолютного количества лимфоцитов в крови, а в 36% случаев количество больших гранулированных лимфоцитов в крови

не превышает $1 \times 10^9/\text{л}$ [34]. Такие случаи представляют особый диагностический вызов, так как у пациентов с РА клинические проявления Т-БГЛ, такие как нейтропения и спленомегалия, могут быть ошибочно расценены в рамках ФС.

В клинической практике дифференциальный диагноз между Т-БГЛ, ассоциированным с РА, и ФС основывается на увеличении абсолютного количества больших гранулированных лимфоцитов в крови выше $2 \times 10^9/\text{л}$, наличии моноклональной перестройки генов Т-клеточных рецепторов, а также на выявлении мутаций в гене сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 3-го типа (*STAT3*). Любой из вышеперечисленных признаков указывает у пациента с нейтропенией и РА на наличие Т-БГЛ [3, 4, 29, 36]. Кроме того, иммунофенотипические характеристики цитотоксических $\text{CD3}^+/\text{CD8}^+$ -Т-лимфоцитов, такие как экспрессия антигена CD57 и aberrантная (сниженная или отсутствующая) экспрессия CD5 , более характерны для Т-БГЛ, чем для ФС [29]. В то же время из-за экспансии поликлональных цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с РА используемые в настоящее время критерии поражения костного мозга при Т-БГЛ не являются достаточно специфичными для достоверного разграничения Т-БГЛ и ФС [4, 29].

Помимо Т-БГЛ, ряд лимфопролиферативных опухолей, таких как волосатоклеточный лейкоз, лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны и гепатоспленическая лимфома, входят в круг дифференциального диагноза ФС. Кроме того, необходимо помнить, что апластическая анемия, миелодиспластические синдромы или острый лейкоз иногда могут манифестировать с нейтропенией.

Лечение

В ранних исследованиях пятилетней выживаемости смертность при ФС составляла от 25 до 36% [8, 37], однако современные данные о прогнозе при ФС отсутствуют. Целью лечения ФС является нормализация количества нейтрофилов для предотвращения рецидивирующих бактериальных инфекций и сепсиса, который является основной причиной смерти пациентов с ФС. Стратегия лечения ФС не имеет доказательной базы из-за отсутствия контролируемых исследований. Метотрексат считается терапией первой линии для лечения ФС на основании сообщений о случаях и сериях случаев. Схема и дозы метотрексата, используемые при терапии ФС, такие же, как и при лечении РА (до 25 мг 1 раз в неделю). Эффект необходимо оценивать обычно в течение 1–2 мес.

Обзор литературы поддерживает использование ритуксимаба в качестве терапии второй линии [38–44]. Устойчивое увеличение абсолютного числа нейтрофилов наблюдалось у 62,5% пациентов с ФС в течение 3 мес после первого цикла лечения RTX [43]. Оптимальный график и дозы ритуксимаба для лечения ФС окончательно не установлены, но обычно назначают два внутривенных введения ритуксимаба в дозе 1000 мг каждое на 1-й и 15-й дни. У некоторых пациентов после лечения наблюдался рецидив нейтропении, что может потребовать повторного проведения лечения ритуксимабом.

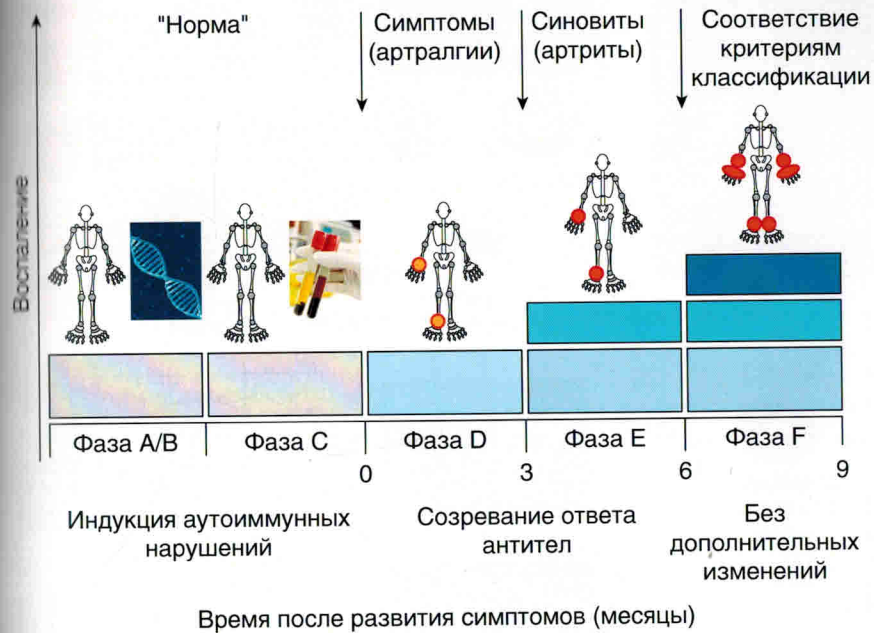
Имеются очень ограниченные данные об эффективности лефлуномида при ФС [45]. Ингибиторы ФНО- α (адалимумаб, этанерцепт и инфликсимаб) неэффективны при ФС [43]. Спленэктомия позволяет восстановить нормальное количество нейтрофилов у 80% пациентов с ФС [12]. Однако показания к спленэктомии в настоящее время ограничены из-за наличия эффективной терапии и увеличенного риска сепсиса после спленэктомии. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор может быть использован для лечения больных ФС с угрожающими жизни инфекциями. Результаты лечения ГК у пациентов с ФС различны. ГК могут обеспечить быстрое увеличение числа нейтрофилов в крови, стимулируя высвобождение зрелых нейтрофилов из костного мозга и мобилизуя их из маргинального в циркулирующий пул, что создает эффект увеличения их абсолютного числа. Однако для достижения реального клинического эффекта могут потребоваться высокие дозы и длительное применение ГК, что повышает риск инфекции у пациентов с ФС.

Заключение

Хотя с момента первого описания ФС прошло почти 100 лет, во многих аспектах эта патология остается загадкой. Патогенетические механизмы, лежащие в основе нейтропении и увеличения селезенки у этих пациентов, плохо изучены. Диагноз ФС требует междисциплинарного взаимодействия ревматологов и гематологов. Оптимальное лечение этого редкого заболевания еще не разработано, хотя применение ритуксимаба в первой линии терапии ФС представляется многообещающим.

Список литературы

1. Felty A.R. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leukopenia // Bull Johns Hopkins Hosp. 1924. N. 35. P. 16–20.



- Генетические факторы риска и окружающая среда
- Системные аутоиммунные нарушения
- Симптомы
- Недифференцированный артрит
- Ревматоидный артрит

Рис. 1.1. Классификация и длительность заболевания

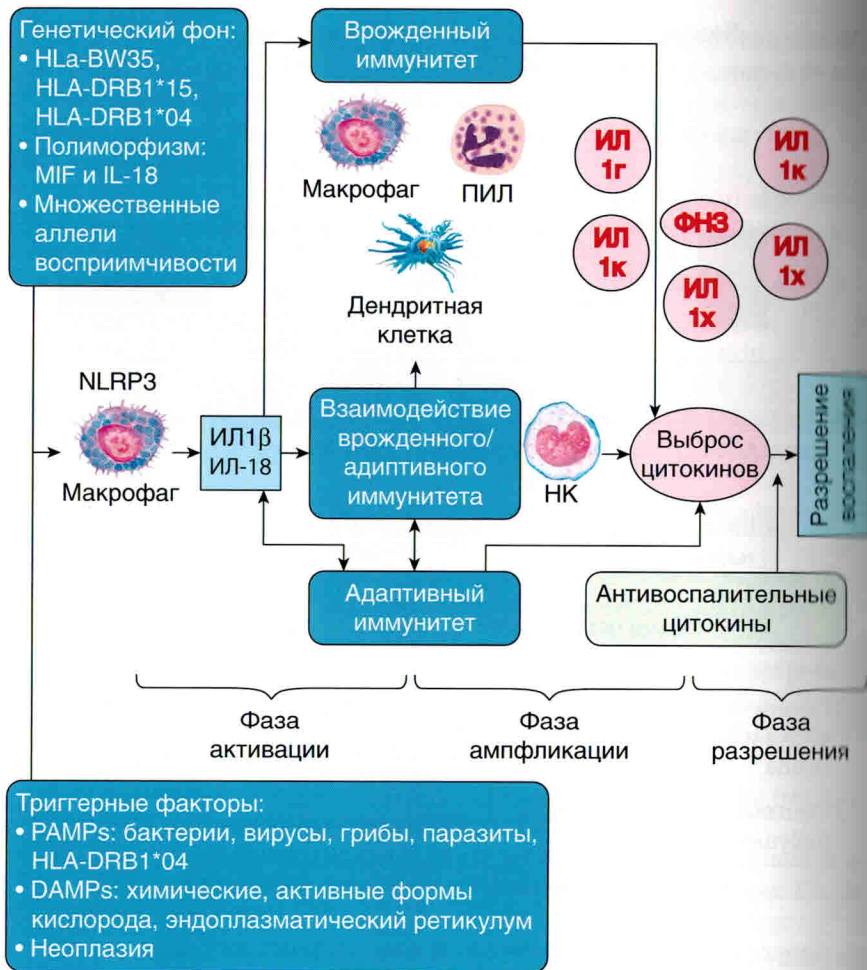


Рис. 4.1. Патогенез болезни Стилла взрослых (адаптировано из Foist E., Mitrovic S., Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult onset still's disease // Nat Rev Rheumatol. 2018. Vol. 14. N. 10. P. 603–618)



Рис. 4.2. Типичная сыпь при болезни Стилла взрослых



НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ксБПВП – классические синтетические базисные противовоспалительные препараты, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, иJAK – ингибиторы Янус-киназ.

Рис. 4.3. Алгоритм ведения больных с болезнью Стилла взрослых