

РЕВМАТОЛОГИЯ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии; влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений

ПОДАГРА

Современный взгляд на оптимальную уратснижающую терапию; влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Подходы к лечению в зависимости от локализации боли и возраста пациента; сравнение комбинированных анальгезирующих средств с монотерапией



Лечение синдрома Фелти: современные подходы

С.С. Спицина^{1,2}, профессор И.А. Зборовская¹, к.м.н. А.С. Трофименко¹,
к.м.н. Е.Э. Мозговая¹, к.м.н. С.А. Бедина¹, М.А. Мамус¹

¹ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, Волгоград

²ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Синдром Фелти (СФ) представляет собой редкую (менее 1%) разновидность серопозитивного ревматоидного артрита, при котором возникают нейтропения и спленомегалия. Клинические проявления СФ также включают тяжелое деструктивное поражение суставов, ревматоидные узелки, лимфаденопатию, гепатопатию, васкулит, язвы на нижних конечностях, пигментацию кожи и др. Причинами нейтропении считают как снижение интенсивности гранулопоэза, так и усиление периферической деструкции гранулоцитов. Вследствие выраженной нейтропении часто развиваются рецидивирующие бактериальные инфекции, которые могут послужить причиной повышения смертности больных, что требует особой диагностической настороженности ввиду сходства проявлений СФ с нежелательными эффектами при лечении ревматоидного артрита. С учетом накопленных к настоящему времени данных тактика лечения СФ приобрела ряд особенностей. Нейтропению можно эффективно корректировать с помощью некоторых болезньюмодифицирующих препаратов, используемых при ревматоидном артрите, прежде всего метотрексата. Среди биологических препаратов обнадеживающие результаты показал ритуксимаб, для случаев тяжелой нейтропении с рецидивирующей инфекцией имеется опыт использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Спленэктомию следует рассматривать в качестве крайней меры у пациентов с СФ, которые не отвечают на консервативные методы лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Фелти, базисная противовоспалительная терапия, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ритуксимаб, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, спленэктомия.

Для цитирования: Спицина С.С., Зборовская И.А., Трофименко А.С. и др. Лечение синдрома Фелти: современные подходы. РМЖ. 2021;7:56–60.

ABSTRACT

Treatment of Felty syndrome: modern approaches

S.S. Spitsina^{1,2}, I.A. Zborovskaya¹, A.S. Trofimenko¹, E.E. Mozgovaya¹, S.A. Bedina¹, M.A. Mamus¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd

²Volgograd State Medical University, Volgograd

Felty syndrome is a rare (less than 1%) type of seropositive rheumatoid arthritis, in which neutropenia and splenomegaly occur. Clinical manifestations of Felty syndrome also include severe destructive joint damage, rheumatoid nodules, lymphadenopathy, hepatopathy, vasculitis, lower-extremity ulcers, skin pigmentation, etc. The causes of neutropenia are considered to be both a decrease in the granulopoiesis intensity and an increase in the peripheral destruction of granulocytes. Recurrent bacterial infections commonly develop due to severe neutropenia. This can cause an increase in the patients' mortality, which requires special diagnostic caution due to the similarity of Felty syndrome manifestations with adverse events in the treatment of rheumatoid arthritis. Based on the up-to-date data, the treatment tactics of Felty syndrome has a number of features. Neutropenia can be effectively corrected with the help of some disease-modifying anti-rheumatic drugs, primarily methotrexate. Among genetically engineered biological drugs, encouraging results were achieved with the use of rituximab; for cases of severe neutropenia with recurrent infection, there is an experience in using granulocyte colony-stimulating factor. Splenectomy should be considered as a last measure in patients with Felty syndrome who do not respond to conservative treatment methods.

Keywords: rheumatoid arthritis, Felty syndrome, basic anti-inflammatory therapy, methotrexate, genetically engineered biological therapy, tumor necrosis factor α inhibitors, rituximab, granulocyte colony-stimulating factor, splenectomy.

For citation: Spitsina S.S., Zborovskaya I.A., Trofimenko A.S. et al. Treatment of Felty syndrome: modern approaches. RMJ. 2021;7:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

В 1924 г. американский врач Augustus Roi Felty описал связь серопозитивного артрита с тяжелым поражением суставов, нейтропенией и спленомегалией, данный синдром впоследствии назвали его именем [1]. Большинство авторов считают синдром Фелти (СФ) тяжелым вариантом ревматоидного артрита (РА), развивающимся менее чем в 1% случаев РА длительного течения [2]. Предположение о том, что раннее агрессивное лечение РА способно предотвратить развитие СФ, не подтверждается

эпидемиологическими данными. Тяжелые деструктивные изменения суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, наличие ревматоидных узелков и других внесуставных проявлений при СФ встречаются гораздо чаще, чем у большинства больных РА [3–6]. По этой причине СФ считают «сверхревматоидным» заболеванием (extreme или super rheumatoid disease) [3], чему способствует и его тесная ассоциация с антигеном DR4 главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens DR4, HLA DR4) [7, 8]. Интересен тот факт, что, несмотря

на выраженную деструкцию суставов, синовит при СФ часто протекает в легкой или неактивной форме [5, 6].

Патогенез нейтропении при СФ многофакторный и включает в себя как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы, которые вызывают повышение лизиса нейтрофилов в кровяном русле и нарушение их созревания в костном мозге. Хотя роль клеточно-опосредованных механизмов на раннем этапе СФ считается более важной, для формирования собственно нейтропении большее значение имеет антитело-опосредованная цитотоксичность [9, 10]. В частности, антитела против гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) обнаруживаются у 73% пациентов с СФ [11]. Ингибирование созревания нейтрофилов, индуцированного Г-КСФ, посредством выработки цитокинов или антител — один из центральных механизмов, способствующих развитию нейтропении у данных пациентов. Кроме того, связывание антигранулоцитарных антител или иммунных комплексов с поверхностью нейтрофилов может привести к их деструкции и тем самым к развитию нейтропении [12–14]. Главным ее осложнением является учащение бактериальных инфекций, наиболее часто локализующихся в дыхательных путях и коже, что вызывает повышение смертности у таких пациентов [5]. Для эффективного контроля рецидивов инфекций ключевое значение имеют своевременная диагностика СФ и модификация тактики лечения, отличающейся от таковой при РА.

Медикаментозная терапия СФ пока не имеет достаточной доказательной базы, поскольку крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности специфической терапии при этом состоянии пока не проводилось. Поэтому текущий терапевтический подход остается во многом эмпирическим, основанным на разрозненных публикациях, касающихся весьма малых групп пациентов. Поскольку из-за редкости СФ и немногочисленности публикаций полноценный и всесторонний метаанализ в этой области пока невозможен, то для суммирования имеющегося опыта лечения СФ и выявления общих тенденций мы использовали форму обзора.

Нами проанализированы статьи с описанием отдельных клинических случаев, которые были индексированы на 01.05.2021 в базе данных PubMed. Поиск запросы включали комбинации следующих ключевых слов: «синдром Фелти», «нейтропения при РА», «биологическая терапия», «этанерцепт», «инфликсимаб», «адалимумаб», «ритуксимаб». Рассматривались только те клинические случаи, которые были достаточно подробно описаны и предоставляли возможность для анализа. Всего было проанализировано 82 описания СФ, опубликованных с 1924 по 2015 г.

На основе сведенного воедино клинического опыта разных авторов можно предположить, что вероятность развития нейтропении и инфекционных осложнений снижается в результате использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых в лечении РА, при этом самый большой опыт связан с применением метотрексата.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Соли золота, будучи исторически первыми БПВП для лечения СФ, впервые были использованы в этом качестве в 1973 г., хотя к тому времени они уже применялись в течение нескольких десятилетий для лечения суставного

синдрома при РА [15]. Согласно одному из исследований с участием 20 пациентов с СФ терапия препаратами золота продемонстрировала эффективность в отношении нейтропении: в 60% случаев регистрировался полный ответ на лечение (коррекция нейтропении), в 20% — частичный и в остальных 20% ответ на лечение отсутствовал [16]. Однако данные препараты обладали гематологической токсичностью и были менее эффективны по сравнению с метотрексатом. Несмотря на действенность в коррекции нейтропении и спленомегалии, препараты золота в настоящее время не используются из-за большого количества нежелательных явлений.

Успешное использование метотрексата для лечения СФ было впервые описано в 1982 г., когда он был назначен пациенту с тяжелым РА, не поддававшимся лечению преднизолоном и золотом [17]. В ретроспективном анализе данных 7 пациентов, получавших метотрексат, было показано заметное улучшение течения артрита и повышение количества гранулоцитов в течение одного года наблюдения [18]. Другие случаи улучшения состояния пациентов были связаны с применением низких доз метотрексата (5–7,5 мг), что приводило к нормализации количества гранулоцитов и ремиссии артрита [18–21]. У 4 пациентов в еще одном исследовании были обнаружены антитела к нейтрофилам, количество которых снижалось при лечении метотрексатом [21]. Эффективность метотрексата в лечении Т-клеточного лейкоза была экстраполирована на СФ [22, 23]. Кроме того, были получены данные относительно длительности эффекта метотрексата: в одном случае у пациента наблюдалось улучшение анемии, артрита и нейтропении, однако влияние лечения на нейтропению в течение 12-летнего периода наблюдения было нестойким [24]. Вышеописанные выводы основаны на небольшом количестве случаев с коротким периодом наблюдения. В целом большинство экспертов рекомендуют использовать метотрексат в качестве препарата первой линии при СФ с учетом отчетливой эффективности и более устойчивого контроля симптомов.

Пациентам с непереносимостью метотрексата можно назначать один из альтернативных БПВП. Выбор последних должен быть обусловлен несколькими факторами, включая текущие или недавно перенесенные инфекции, опыт предшествующего лечения, тяжесть сопутствующего синовита, выраженность гранулоцитопении. Среди БПВП, продемонстрировавших эффективность в нескольких описанных случаях, можно выделить гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид, D-пеницилламин, циклофосфамид, циклоспорин А и азатиоприн.

Гидроксихлорохин — лекарственное средство из группы БПВП, описанное в литературе в качестве эффективного средства для коррекции нейтропении и артрита при СФ у пациентов, которые не переносят метотрексат. У одного из таких пациентов наблюдалось резкое увеличение количества нейтрофилов через 2 нед. после начала приема гидроксихлорохина. Этот ответ сохранялся в течение 22 мес. наблюдения [25]. Гидроксихлорохин был также эффективен при лечении рефрактерной нейтропении у другого пациента, у которого не удалось достичь результата применением стероидов, метотрексата и Г-КСФ, а устойчивый ответ на лечение гидроксихлорохином сохранялся через 4 года наблюдения [25]. Гидроксихлорохин также успешно использовался в сочетании с лефлуномидом, циклоспорином А и метилпреднизолоном [25, 26].

Опубликованы единичные случаи лечения СФ при помощи сульфасалазина и лефлуномида. Сульфасалазин в нескольких описанных случаях вызывал значительное снижение уровня IgG, связанного с нейтрофилами [27]. Отдельные случаи, когда пациенты с СФ получали лечение лефлуномидом, показали его умеренную эффективность [26, 28].

S. Lakhanpal et al. [29] описали 6 пациентов, получавших D-пеницилламин с клинико-гематологическим ответом; возникновение побочных эффектов (панцитопения и крапивница) послужило причиной прекращения лечения у 4 из этих больных. Таким образом, использование этого препарата ограничено из-за риска развития серьезных побочных эффектов.

Циклофосфамид редко применяется как препарат первой линии из-за потенциального риска усугубления нейтропении и инфекционных осложнений. Тем не менее он эффективен при наличии системных проявлений, в особенности васкулита. Имеются 2 сообщения о случаях его назначения у больных с СФ на фоне нейтропении. Оба пациента показали позитивный гематологический ответ, хотя у одного из них возник рецидив после отмены препарата [30–32].

Опубликованы результаты применения циклоспорина А в 3 случаях СФ с нейтропенией. У одного из пациентов, наблюдаемого в течение года, не было рецидива инфекции и поддерживался нормальный уровень нейтрофилов [33–35].

В случае рецидивирующих инфекций на фоне СФ-индуцированной нейтропении, при которой не было получено клинического ответа на БПВП, для лечения использовали иные методы, в том числе глюкокортикостероиды, Г-КСФ, спленэктомия.

Генно-инженерные биологические препараты

Появление таргетной биологической терапии повысило терапевтические возможности лечения РА, в том числе СФ. Предполагается, что ведущую роль в развитии нейтропении при СФ играет появление аутоантител к Г-КСФ и к поверхностным антигенам гранулоцитов, что может служить объяснением эффективности иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, провоспалительные цитокины — в первую очередь интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — влияют на процесс кроветворения, вызывая угнетение гранулопоэза [36]. За исключением моноклональных антител к CD20-антигену В-лимфоцитов (ритуксимаба), ингибиторов ФНО- α и гемопоэтических факторов роста, эффективность биологических препаратов, применяемых при СФ, к настоящему времени изучена весьма мало, а объем опубликованной информации недостаточен для анализа.

Ритуксимаб

Ритуксимаб, химерное моноклональное антитело, специфичное к CD20-антигену на поверхности В-лимфоцитов человека, является потенциально эффективным средством лечения СФ. В последние десятилетия опубликован ряд сообщений об использовании ритуксимаба при СФ, рефрактерном к терапии БПВП. Было зарегистрировано 13 случаев применения данного препарата со значительной эффективностью в отношении как нейтропении [37–42], так и артрита [43–48]. Информация о первом успешном

использовании ритуксимаба у пациента с СФ, у которого глюкокортикостероиды, метотрексат, гидроксихлорохин, инфликсимаб и этанерцепт не дали значимого эффекта, была опубликована в 2006 г. [39]. Полное разрешение как нейтропении, так и симптомов артрита при лечении ритуксимабом отмечалось и в последующих наблюдениях [37, 38, 42]. Регистрировалось устойчивое увеличение абсолютного количества нейтрофилов в 62,5% случаев уже после первого применения, без развития серьезных нежелательных явлений. У большинства пациентов гематологический ответ сопровождался параллельным снижением биологических маркеров воспаления и улучшением других клинических проявлений СФ. В одном из случаев имело место уменьшение выраженности нейтропении, но без улучшения суставного синдрома [43]. Тем не менее у части больных развивался рецидив нейтропении после однократного применения ритуксимаба, что указывает на необходимость назначения поддерживающей терапии ритуксимабом у некоторых пациентов. Оптимальный режим дозирования ритуксимаба для лечения рефрактерного СФ пока остается не вполне ясным, поскольку авторами использовались различные дозы и схемы лечения. Данных об устойчивости эффекта при применении ритуксимаба в лечении СФ пока крайне мало: лишь в одном исследовании показан стойкий ответ в отношении нейтропении и артрита через 3 года наблюдения [42].

Причина, по которой ритуксимаб эффективен только у части пациентов с рефрактерным СФ, остается неясной. На это могут оказывать влияние несколько факторов. Во-первых, неспособность ритуксимаба связываться с плазматическими клетками, имеющими фенотип CD20⁺, что может ограничивать его действие при СФ. Во-вторых, субпопуляция Т-лимфоцитов с антигранулоцитарной активностью может существовать независимо от В-клеток при некоторых формах СФ [49].

Ингибиторы ФНО- α

Поскольку нейтропения при СФ вызвана высокой активностью основного аутоиммунного заболевания, а ФНО- α играет ключевую роль среди воспалительных цитокинов, препараты из группы ингибиторов ФНО- α могут рассматриваться в качестве потенциальной альтернативы ритуксимабу. В 6 опубликованных случаях применения инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба ($n=2$ в каждом случае) при СФ [38, 39, 43, 44] проявления артрита были купированы у большинства пациентов ($n=4$). Однако ни в одном из этих случаев не было обнаружено устойчивого увеличения количества нейтрофилов. Более того, при применении этанерцепта имела тенденция к прогрессированию нейтропении, в одном случае — с развитием инфекции в виде гнойного артрита [50], это вызывает серьезные сомнения в безопасности данного препарата у пациентов с СФ. Следует, однако, учитывать весьма небольшое число проанализированных случаев и короткие сроки наблюдения, что требует осторожности при интерпретации данных. Большинство экспертов рекомендуют избегать применения ингибиторов ФНО- α для лечения СФ.

Гемопоэтические факторы роста

В работе R. Gupta et al. [51] отмечено, что сыворотка у пациентов с СФ имела пониженную колониестимулирующую активность. D.F. Moore et al. [52] проанализировали группу из 16 пациентов с СФ, получавших факторы роста: Г-КСФ

и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) ($n=5$ и $n=11$ соответственно). Они отметили устойчивую стимуляцию гранулопоэза у части этих больных. В исследовании S.J. Stanworth et al. [53] было предпринято лечение Г-КСФ у 8 пациентов, страдавших СФ с показаниями к эндопротезированию суставов и выраженной нейтропенией (менее $1 \times 10^9/\text{л}$). Авторы использовали 2 различных препарата Г-КСФ: филграстим или ленограстим. В результате применения Г-КСФ концентрация нейтрофилов увеличилась в среднем до $4,5 \times 10^9/\text{л}$, что позволило выполнить хирургическое вмешательство и снизить риск инфекционных осложнений в дальнейшем. У 5 пациентов наблюдались значительные побочные эффекты, в том числе тошнота, недомогание, генерализованные боли в суставах и макулопапулезная васкулитная сыпь [53]. В еще одном исследовании у 7 из 8 пациентов (из них 4 — с СФ, 4 — с системной красной волчанкой) удалось добиться разрешения нейтропении и снижения выраженности инфекционных проявлений после введения Г-КСФ [54]. Также имеются сообщения о нескольких других случаях эффективного введения Г-КСФ при СФ с тяжелыми инфекциями в анамнезе, которое приводило к уменьшению риска возникновения серьезных инфекций [55–58].

Использование Г-КСФ было сопряжено с обострениями артрита, что в некоторых случаях потребовало отмены препарата [57, 59]. M.F. McMullin et al. [57] в связи с этим предположили, что риск активации основного аутоиммунного заболевания при введении Г-КСФ может быть связан с увеличением количества нейтрофилов и повышением их иммуноглобулин-опосредованной активации, что, в свою очередь, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов и нарастание повреждения в местах воспаления. Преходящая тромбоцитопения и лейкоцитокластический васкулит также наблюдались при введении препаратов Г-КСФ и исчезали после их отмены [54, 55, 57]. Было также замечено, что после прекращения приема Г-КСФ количество нейтрофилов снижается, а затем выходит на плато, превышающее уровень нейтрофилов до лечения [54].

Известно несколько случаев, свидетельствующих о том, что Г-КСФ может вызывать обострение аутоиммунных заболеваний и появление специфической сыпи на коже [57, 60–62]. У одного пациента с СФ и глубокой нейтропенией, ассоциированной с рецидивирующими инфекциями, Г-КСФ значительно увеличил количество нейтрофилов уже через 24 ч. Однако его использование было приостановлено из-за васкулитной макулопапулезной сыпи и обострения артрита. У другого больного, 57-летнего мужчины с РА, спленомегалией и пневмонией, прием Г-КСФ был прекращен через 5 дней из-за сильных оссалгий. При биопсии был обнаружен лейкоцитокластический васкулит, вызванный Г-КСФ. Еще в одном случае тяжелой нейтропении у пациента появились болезненные геморрагические высыпания на нижних конечностях через 15 дней после начала подкожного введения Г-КСФ. Применение преднизолона дало хороший эффект, и прием Г-КСФ был прекращен [63]. Аналогичный эффект наблюдался у 46-летней женщины с двухлетним анамнезом СФ и инфекцией мягкой ткани, у которой возникли лихорадка, активный артрит и макулопапулезная сыпь в день введения Г-КСФ, которые исчезли после отмены препарата [64].

Таким образом, несмотря на возникновение нежелательных явлений, Г-КСФ может быть использован для

коррекции хронической нейтропении при СФ, поскольку в большинстве случаев после начала его введения количество нейтрофилов периферической крови существенно увеличивается [65–68].

Добавление к терапии ГМ-КСФ не имело каких-либо существенных преимуществ [69]. Однако двухнедельное подкожное введение ГМ-КСФ не увенчалось успехом у 60-летнего пациента с хроническим агранулоцитозом и рецидивом инфекции. При введении ГМ-КСФ увеличилось количество гранулоцитов, но лечение было решено прекратить из-за развития лихорадки и выраженной оссалгии [70].

СПЛЕНЭКТОМИЯ

История применения спленэктомии для лечения СФ-индуцированной нейтропении начинается с 1932 г., когда было опубликовано сообщение E.M. Hanrahan et al. [71] о положительном клиническом ответе на эту операцию. Считается, что в основе эффекта спленэктомии лежат различные механизмы участия селезенки в секвестрации нейтрофилов и выработке антигранулоцитарных антител. Кроме того, в работе N.I. Abdou et al. [72] высказано предположение о том, что супрессорная активность селезенки в отношении гранулоцитопоэза опосредована через Т-супрессоры и моноциты.

В течение определенного периода спленэктомия считалась лечением первой линии при СФ. Имеется несколько работ, описывающих пациентов с СФ, перенесших спленэктомию. В серии случаев, включающей 15 больных, у 66% произошла стойкая нормализация уровня нейтрофилов и был уменьшен риск возникновения инфекций [73]. В исследовании J. Medlin et al. [74] спленэктомия приводила к улучшению рефрактерного течения язв на нижних конечностях, нейтропении и артрита у одного пациента, а также у второго больного, которому она была выполнена по поводу портальной гипертензии, ассоциированной с СФ. Еще в одной серии наблюдений у 12 пациентов после спленэктомии среднее количество нейтрофилов увеличилось с $0,4 \times 10^9/\text{л}$ до $4,2 \times 10^9/\text{л}$ наряду с улучшением содержания гемоглобина и тромбоцитов [75]. В группе из 8 больных, перенесших спленэктомию из-за рецидивирующих инфекций, у 4 человек развились рецидивы в течение 27 мес. наблюдения, в то время как у остальных 4 пациентов ремиссия сохранялась на протяжении 48 мес. При этом один пациент умер в послеоперационном периоде на фоне возникших инфекционных осложнений. В то же время в исследовании с участием 10 пациентов с СФ после спленэктомии у 8 человек была купирована нейтропения, однако лишь у 2 из них сохранилось нормальное количество лейкоцитов в течение последующих 6 лет [4]. Наконец, в группе из 9 пациентов с СФ, перенесших спленэктомию, у 8 человек наблюдалось улучшение нейтропении, однако имели место 3 летальных исхода по причине послеоперационных инфекций, а у 2 пациентов впоследствии возникли рецидивы нейтропении [6]. При изучении 6 больных без эффекта от спленэктомии G. Logue et al. [76] обнаружили у 3 из них антитела, вызывающие лизис гранулоцитов (антителозависимая лимфоцит-опосредованная гранулоцитотоксичность), которые перед операцией не выявлялись.

В целом спленэктомия способна смягчить проявления нейтропении, но не обеспечивает достаточную ста-

бильность этого эффекта, вместе с тем рецидивы нейтропении возникают приблизительно у 25% пациентов. Вследствие существенного риска смертельных исходов, послеоперационных осложнений и рецидивирующих инфекций спленэктомия, в особенности «профилактическая», больше не может считаться лечением первой линии при СФ. Она может быть показана лишь в тех случаях, когда все современные консервативные методы лечения оказались безуспешными, и является резервной мерой для пациентов с СФ, тяжелой рефрактерной нейтропенией и частыми инфекционными осложнениями.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Глюкокортикостероиды (ГКС) неоднократно использовались для лечения артрита и нейтропении, связанных с СФ. Результаты такого лечения показали варибельность, и для достижения клиничко-лабораторного эффекта часто требовалось назначение больших доз. В прошлом ГКС входили в рекомендации по лечению нейтропении при СФ, однако частота их применения в последнее время значительно сократилась. Этот факт объясняется тем, что большинство пациентов с СФ не отвечают на ГКС, а у больных с положительным эффектом на фоне высоких доз ГКС при попытке снижения последних возникают рецидивы [22, 54, 77].

Информации о возможности и безопасности применения НПВП для купирования проявлений артрита при СФ в опубликованных источниках крайне мало. Отдельные авторы высказывают мнение о том, что назначения НПВП лучше избегать из-за их способности ухудшать течение нейтропении.

Возможность применения препаратов лития при СФ пока представляется недостаточно ясной. Соли лития потенциально способны стимулировать миелопоэз и увеличивать количество гранулоцитов, однако не имеется достаточных доказательств их долгосрочной пользы или предотвращения рецидивов нейтропении [5]. В некоторых работах (n=7) существенного повышения количества гранулоцитов при использовании препаратов лития не отмечено [78, 79].

Тестостерон может стимулировать синтез гранулоцитов, обладая лимфолитическим эффектом, как было показано в исследованиях на животных [80]. В.М. Wimer et al. [81] приводят данные о гематологических и клинических ответах у 2 из 3 пациентов мужского пола, получавших парентерально тестостерон. Длительный период (20–24 мес.) между началом приема препарата и появлением гематологического ответа не дает возможности разграничить, было ли разрешение нейтропении связано с тестостероном или же имело место спонтанное улучшение, которое может наблюдаться у некоторых пациентов с СФ [81]. Кроме того, этот препарат имеет ограниченное применение у женщин из-за его маскулинизирующего побочного эффекта. О применении синтетических андрогенов, таких как даназол, опубликованных исследований нет.

В единственной работе В. Clotet et al. [82] продемонстрирована неэффективность плазмафереза у больных СФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с длительным течением РА и стойкой необъяснимой нейтропенией следует исключить наличие СФ даже при отсутствии спленомегалии. Такие пациенты подвержены высокому риску рецидивирующих инфек-

ций и поэтому требуют постоянного наблюдения и лечения даже при неактивных формах артрита. В лечении СФ с гранулоцитопенией и риском инфекционных осложнений препаратом первого выбора является метотрексат в низких дозах или другие БПВП в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата. Если терапия стандартными БПВП не принесла успеха, рассматривается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба. У пациентов с тяжелой нейтропенией, у которых наблюдаются частые рецидивы инфекций, трудно поддающиеся лечению, или которым предстоит оперативное вмешательство, возможно назначение Г-КСФ с учетом риска возникновения побочных явлений в виде оссалгий, кожных высыпаний или обострения имеющейся аутоиммунной патологии, включая РА. Для случаев, резистентных к консервативному лечению, показана спленэктомия в качестве резервного метода. Для купирования суставного синдрома при СФ не следует без существенных оснований назначать НПВП из-за их потенциального отрицательного воздействия на нейтропению.

Литература

1. Felty A.R. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1924;35:16–20.
2. Goldberg J., Pinals R.S. Felty syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1980;10:52–65.
3. Sienknecht C.W., Urowitz M.B., Pruzanski W., Stein H.B. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1977;36:500–507.
4. Barnes C.G., Turnbull A.L., Vernon-Roberts B. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:359–374.
5. Campion G., Maddison P.J., Goulding N. et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine*. 1990;69:69–80.
6. Ruderman M., Miller L.M., Pinals R.S. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1968;11:377–384.
7. Dinant H.F., Hissink Muller W., van der Berg-Loonen E.M. et al. HLA DRw4 in Felty's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1980;23:1336.
8. Friman C., Schlaut J., Davis P. HLA-DR4 in Felty's syndrome. *J Rheumatol*. 1985;12:628–629.
9. Thorne C., Urowitz M.B. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1982;41:486–489.
10. Burks E.J., Loughran T.P. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev*. 2006;20:245–266.
11. Hellmich B., Csernok E., Schatz H. et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2384–2391.
12. Bowman S.J., Bhavnani M., Geddes G.C. et al. Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor V β -specific monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*. 1995;101:18–24.
13. Breedveld F.C. et al. Immune complexes and the pathogenesis of neutropenia in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(8):696–702.
14. Meliconi R., Uguccioni M., Chieco-Bianchi F. et al. The role of interleukin-8 and other cytokines in the pathogenesis of Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:285–291.
15. Gowans J.D., Salami M. Response of rheumatoid arthritis with leukopenia to gold salts. *N Engl J Med*. 1973;288(19):1007–1008.
16. Dillon A.M., Luthra H.S., Conn D.L., Ferguson R.H. Parenteral gold therapy in the Felty syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(2):107–112.
17. Allen L.S., Groff G. Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1986;29(7):902–905.
18. Wassenberg S., Herborn G., Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1998;37(8):908–911.
19. Isasi C., López-Martín J.A., Angeles Trujillo M. et al. Felty's syndrome: response to low dose oral methotrexate. *J Rheumatol*. 1989 Jul;16(7):983–985.
20. Hoshina Y., Moriuchi J., Nakamura Y. et al. CD4+ T cell-mediated leukopenia of Felty's syndrome successfully treated with granulocyte-colony-stimulating factor and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):298–299.
21. Fiechtner J.J., Miller D.R., Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum*. 1989;32(2):194–201.
22. Rashba E.J., Rowe J.M., Packman C.H. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev*. 1996;10(3):177–184.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>