

Ю. А. ОЛЮНИН

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

## Синдром Фелти

Олюнин Юрий Александрович

д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ

«НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой»

E-mail: sokrat@irramn.ru

**Резюме.** Обычно характерные для синдрома Фелти (СФ) нейтропения и спленомегалия возникают у пациентов с тяжелым течением серопозитивного ревматоидного артрита (РА) при длительности болезни более 10 лет. Нейтропения при СФ связана с повышением риска инфекционных осложнений. Но существенное увеличение частоты инфекций было зафиксировано только при снижении числа нейтрофилов менее  $0,1 \times 10^9/\text{л}$ . Свыше 90 % пациентов с СФ позитивны по HLA DR4, тогда как при РА этот антиген встречается в 60–70 % случаев (в популяционном контроле в 30 %). Примерно у 40 % больных СФ наблюдается экспансия больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) периферической крови. БГЛ-синдром представляет собой редкий вариант лейкоза с низкой степенью злокачественности, который характеризуется нейтропенией и спленомегалией.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синдром Фелти, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, нейтропения, лечение.

YU. A. OLYUNIN

FSBRI «Rheumatology research institute named after V. A. Nasonova», Moscow

## Felty's syndrome

Yuri A. Olyunin

MD, leading researcher of the laboratory of early arthritis in FSBRI

«Rheumatology research institute named after V. A. Nasonova»

E-mail: sokrat@irramn.ru

**Summary.** Usually characteristic of Felty's syndrome (FS) neutropenia and splenomegaly develop in patients with a severe course of seropositive rheumatoid arthritis (RA) with disease duration of more than 10 years. Neutropenia in FS is associated with an increased risk of infectious complications. But a significant increase of infections frequency was recorded only after decrease of neutrophils count less than  $0,1 \times 10^9/\text{l}$ . Over 90 % of patients with FS are positive for HLA DR4, whereas in RA this antigen occurs in 60–70 % of cases (in population control in 30 %). Approximately 40 % of patients with FS have expansion of large granular lymphocytes (LGL) in peripheral blood. LGL syndrome is a rare variant of leukemia with a low degree of malignancy, which is characterized by neutropenia and splenomegaly.

**Key words:** rheumatoid arthritis, Felty's syndrome, large granular lymphocytes leukemia, neutropenia, treatment.

В отличие от других внесуставных нарушений, возникающих у больных ревматоидным артритом (РА), таких как ревматоидные узлы, полинейропатия, эписклерит, синдром Шегрена, развивающиеся в рамках синдрома Фелти (СФ) нейтропению и спленомегалию не принято относить к числу системных проявлений РА. Действующая классификация Ассоциации ревматологов России трактует СФ как особую форму РА, которая в классическом варианте представлена триадой признаков, включая РА, нейтропению и спленомегалию [1]. Такие нарушения встречаются довольно редко. Так, Фоломеева О. М. и соавт. при обследовании 1504 больных РА обнаружили СФ лишь у 3 из них (0,2 %) [2]. В то же время ревматоидные узлы в этой группе были обнаружены в 25,1 %, полинейропатия – в 12,8 %, синдром Шегрена – в 6,7 %, кожный васкулит – в 6,1 % случаев. Своевременное активное лечение РА может способствовать уменьшению числа случаев СФ.

Обычно характерные для СФ нейтропения и спленомегалия возникают у пациентов с тяжелым течением серопозитивного РА при длительности болезни более 10 лет [3]. В некоторых случаях СФ развивается на фоне низкой активности артрита. Иногда типичные для СФ изменения

(нейтропения, спленомегалия) могут предшествовать появлению симптоматики хронического артрита [4]. Описаны также пациенты, у которых нейтропения и спленомегалия в сочетании с типичными для РА иммунологическими нарушениями наблюдались при отсутствии артрита и купировались после назначения глюкокортикоидов и метотрексата [3, 5]. Авторы, наблюдавшие таких больных, считают, что им может быть установлен диагноз СФ без РА. В то же время спленомегалия встречается и у больных РА, не имеющих СФ при наличии сопутствующей патологии печени, бактериального эндокардита или амилоидоза. В таких случаях больные могут предъявлять жалобы на боли в животе, связанные со спленомегалией или инфарктом селезенки. В ряде случаев отмечается значительная потеря веса, гепатомегалия, лимфаденопатия, плеврит [6]. Нейтропения при СФ связана с повышением риска инфекционных осложнений. Но существенное увеличение частоты инфекций было зафиксировано только при снижении числа нейтрофилов менее  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  [7]. Увеличение числа инфекций у пациентов с СФ ассоциируется также с тяжелой функциональной недостаточностью, наличием кожных язв, высоким уровнем циркулирующих иммунных



комплексов. В то же время активность РА, СОЭ, концентрация гемоглобина и число лимфоцитов не влияли на частоту инфекций.

Классическим лабораторным признаком СФ является нейтропения. Кроме того, у большинства больных СФ отмечается повышенное содержание ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. В то же время наличие антител к Ro и LA антигенам, а также к рибонуклеопротеину для таких пациентов не характерно. У многих больных также выявляются анемия и тромбоцитопения. Нередко встречаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела и снижение содержания компонентов комплемента [8]. Изменения костного мозга при СФ неспецифичны, однако исследование костного мозга может быть выполнено для более точной оценки состояния гемопоэза и исключения гематологических и негематологических злокачественных заболеваний. Костный мозг при СФ может быть нормоцеллюлярным, но наиболее часто встречаются миелоидная гиперплазия и нарушение созревания.

СФ имеет более гомогенную генетическую основу, чем РА. Свыше 90 % пациентов с СФ позитивны по HLA DR4, тогда как при РА этот антиген встречается в 60–70 % случаев (в популяционном контроле в 30 %) [9]. Кроме того, при СФ отмечается повышение частоты DR4-гомозигот, особенно носителей \*0401/\*0404, что приводит к увеличению относительного риска развития заболевания. Поэтому, несмотря на то, что предрасположенность к РА прочно связана с устойчивым HLA DRβ эпипотом QRKRAA, который ассоциирован с несколькими DRβ1-аллелями, развитие СФ ассоциируется главным образом с \*0401-аллелью. Примерно у 40 % больных СФ наблюдается экспансия больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) периферической крови [10]. БГЛ-синдром представляет собой редкий вариант лейкоза с низкой степенью злокачественности, который характеризуется нейтропенией и спленомегалией.

Выделяют две субпопуляции БГЛ. CD3-CD8-CD56+ являются естественными киллерами (NK), и лейкоз, развивающийся из этой клеточной субпопуляции, может иметь агрессивное течение. CD8+CD57+ лимфоциты относятся к числу цитотоксических Т-клеток. Они экспрессируют CD3 обычно в сочетании с α- и β-цепями Т-клеточного рецептора (ТКР). Иногда отмечается экспрессия γδ ТКР. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, принято выделять три варианта лейкоза из БГЛ: Т-клеточный лейкоз из БГЛ (ТЛБГЛ), хроническое лимфо-пролиферативное NK-клеточное заболевание и агрессивный NK-клеточный лейкоз [11]. Примерно у 30 % пациентов с лейкозом из БГЛ выявляется РА [12]. Лейкоз из БГЛ с артритом очень похож на СФ, и при обоих заболеваниях 90 % больных позитивны по HLA DRB1\*04 [13]. Лейкоз из БГЛ без артрита не имеет ассоциации с HLA DRB1. HLA DRB1\*04 также является мощным генетическим фактором, предрасполагающим к развитию СФ [14].

В свое время выявление у пациента классической триады, описанной в 1924 г. А. Р. Фелти (РА, лейкопения и спленомегалия), представлялось достаточным основанием для подтверждения диагноза СФ. Однако сейчас при наличии такой картины врач должен в первую очередь исключить лейкоз из БГЛ. Диагностические критерии обоих заболеваний со временем менялись. Так, изначально диагноз ТЛБГЛ мог быть подтвержден при увеличении числа БГЛ более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Позднее было показано, что больные с меньшим числом этих клеток имеют такую же картину заболевания и так же реагируют на лечение, как и пациенты, которые соответствовали традиционным критериям. Это привело к необходимости использования при обследовании больных более сложных методов, включая иммуногистохимический анализ и оценку клональности ТКР. При помощи этих тестов было показано, что у 25–30 % больных ТЛБГЛ число БГЛ в периферической крови остается в пределах

нормы ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). В таких случаях диагноз может быть подтвержден при наличии соответствующих изменений в костном мозге или Т-клеточной клональности [15].

В свою очередь диагностические критерии СФ также были пересмотрены. Характерным признаком заболевания в настоящее время считается не лейкопения, а нейтропения. Кроме того, наличие спленомегалии уже не является обязательным условием для подтверждения диагноза СФ. Поэтому на сегодняшний день основные изменения, позволяющие заподозрить СФ и ТЛБГЛ, практически идентичны. Это РА и нейтропения, которые могут сочетаться со спленомегалией.

Единственным признаком, позволяющим различить эти два заболевания, является наличие Т-клеточной клональности, показателем которой является клональная реаранжировка гена ТКРγ, которая выявляется при ТЛБГЛ, но отсутствует при СФ. Изменения костного мозга, позволяющие дифференцировать эти две нозологии, не описаны и, по-видимому, не существуют.

Пациенты с ТЛБГЛ и СФ имеют сходный возраст. Оба заболевания развиваются через 10–20 лет после начала РА. ТЛБГЛ имеет доброкачественное течение, но может осложняться цитопениями и рецидивирующими инфекциями. БГЛ составляют 10–15 % мононуклеарных клеток периферической крови. Они получили свое название из-за крупных азурофильных гранул, расположенных в цитоплазме. Гранулы содержат протеины, включая перфорин и гранзим В, которые обеспечивают цитотоксическое действие этих клеток. Патогенез ТЛБГЛ изучен недостаточно. Считается, что развитие заболевания может быть связано с нарушением регуляции процессов апоптоза. В норме БГЛ элиминируются за счет Fas-Fas опосредованного апоптоза. У больных ТЛБГЛ БГЛ не отвечают на этот лиганд и накапливаются в периферической крови [15]. Вероятно, такие нарушения могут возникать в результате хронической активации Т-клеток под влиянием вирусных антигенов или аутоантигенов. Триггером этого процесса может также стать поликлональный аутоиммунный ответ, что позволяет объяснить ассоциацию аутоиммунных заболеваний с ТЛБГЛ.

Характерным признаком ТЛБГЛ является персистирующее (более 6 месяцев) увеличение популяции циркулирующих БГЛ ( $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), которые инфильтрируют костный мозг и ретикуло-эндотелиальную систему при отсутствии других причин, способных индуцировать такие изменения [16]. К числу основных критериев ТЛБГЛ относится также выявление клональной реаранжировки гена ТКРγ. Более чем у трети больных ТЛБГЛ остается бессимптомным и выявляется случайно при выполнении рутинного исследования крови. В 60–70 % случаев появляется клиническая симптоматика, которая требует назначения специфической терапии. Средняя продолжительность жизни больных превышает 10 лет, но в отдельных случаях встречается агрессивное течение, которое может привести к летальному исходу.

Наиболее часто заболевание начинается с появления хронической нейтропении, хотя возможны и другие гематологические нарушения. Вторым по частоте признаком является анемия [17]. У большинства больных вследствие этих изменений отмечаются инфекции, которые требуют назначения антибактериальной терапии. Реже встречаются симптоматические анемии. Тяжелая персистирующая анемия у таких пациентов является фактором риска пневмонии и сепсиса. Другими характерными локализациями инфекции являются кожа, носоглотка, периректальная зона. Встречается также спленомегалия, гепатомегалия, иногда лихорадка, потливость по ночам, потеря веса. Даже при отсутствии тяжелой анемии может развиваться хроническая утомляемость. При длительном наблюдении могут быть обнаружены клональные В-клеточные заболевания, включая хронический лимфолейкоз, фоллику-

лярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз и лимфому Ходжкина [18].

Примерно у 30–40 % больных выявляются аутоиммунные нарушения, включая РА, синдром Шегрена, аутоиммунные цитопении, эндокринопатии, васкулиты [19]. Аутоиммунные нарушения могут появляться на фоне симптоматики лейкоза или предшествовать его развитию. Вероятно, в одних случаях аутоиммунные процессы могут иметь вторичный характер, а в других развиваются как первичные заболевания, что позволяет думать о наличии этиопатогенетического сходства между аутоиммунной патологией и хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Распространенность РА среди больных ТЛБГЛ (около 30 %) значительно выше, чем в общей популяции (0,5–1 %) [13]. РА обычно предшествует возникновению гематологических проявлений ТЛБГЛ или развивается одновременно с ними.

Развитие ТЛБГЛ может быть также связано с активирующей мутацией гена фактора транскрипции STAT3, которая выявляется у 30–40 % пациентов с ТЛБГЛ [20]. STAT3 оказывает большое влияние на функцию Т-лимфоцитов, и его активация характерна для всех больных ТЛБГЛ. Поскольку активирующая мутация выявляется менее чем у половины больных, механизм активации у остальных пациентов пока не ясен. Savola P. и соавт. при обследовании 14 больных СФ обнаружили соматические мутации у 6 из них (43 %) [21]. По мнению авторов, такое генетическое сходство СФ и ТЛБГЛ позволяет думать о нозологической общности этих двух заболеваний. Частое сочетание ТЛБГЛ с аутоиммунными болезнями может быть следствием общности их патогенетических механизмов. У пациентов с ТЛБГЛ выявляется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 18, ИЛ8, ИЛ6, TRAIL, интерферон  $\gamma$ . Эти факторы могут способствовать выживанию и активации лейкоэмических БГЛ. Считается, что у больных ТЛБГЛ экспрессия поверхностных маркеров БГЛ клонов (CD3+CD57+CD45RA+CD62L-) представляет терминальный эффекторный фенотип памяти и указывает на развитие иммунного процесса [22]. Не исключено, что пусковым фактором БГЛ экспансии может быть неустановленный антиген или аутоантиген. В свою очередь, нарушение элиминации этой цитотоксической популяции лимфоцитов приводит к избыточному накоплению БГЛ.

Развитие нейтропении при ТЛБГЛ может быть опосредовано несколькими механизмами. При исследовании костного мозга таких больных выявляется инфильтрация БГЛ различной степени выраженности. Встречается также миелоидная гипоплазия с уменьшением численности зрелых форм, которая может быть связана с дефектом их образования [23]. БГЛ вырабатывают Fas-лиганд и провоспалительные цитокины, включая интерферон  $\gamma$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), которые оказывают ингибирующее действие на миелопоэз. Хроническая нейтропения при ТЛБГЛ может быть отчасти обусловлена повышением сывороточного уровня растворимого Fas-лиганда, который может запускать апоптоз нейтрофилов, взаимодействуя с экспрессированными на их поверхности Fas-рецепторами [24]. Однако причина селективности этого процесса пока непонятна, поскольку Fas-рецепторы экспрессируются на поверхности различных клеток. Возможно, такая избирательность обусловлена наличием на поверхности нейтрофилов неизвестного антигенного пептида, который распознается ТКР. Тем не менее сывороточный уровень растворимого Fas-лиганда является хорошим биомаркером активности заболевания. Он снижается при проведении эффективной терапии по мере увеличения числа нейтрофилов.

Считается, что снижение числа нейтрофилов при СФ может быть обусловлено избыточной активацией зрелых нейтрофилов за счет их взаимодействия с модифициро-

ванными аутоантигенами с последующим разрушением в селезенке. Развитие СФ сопровождается появлением циркулирующих аутоантител к деиминированным гистонам, которые взаимодействуют с активированными нейтрофилами и нейтрофильными внеклеточными хроматиновыми ловушками [25]. Большую роль в патогенезе СФ могут играть гуморальные механизмы и, прежде всего, иммунные комплексы, которые считаются ведущим фактором возникновения нейтропении у этих пациентов. Так, при исследовании селезенки у них выявляется увеличение числа плазматических клеток, что может способствовать повышению содержания иммунных комплексов, которое отмечается в сыворотке больных. Иммунные комплексы, содержащие IgM, могут индуцировать апоптоз нейтрофилов и усиливать их прикрепление к эндотелию, способствуя тем самым уменьшению их числа в циркулирующей крови [26]. Изменения костного мозга при СФ обычно представлены миелоидной гиперплазией с незрелыми предшественниками гранулоцитов, что может быть следствием компенсаторной выработки этих клеток в ответ на сокращение сроков их выживания в периферической крови [23].

В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по лечению СФ и соответствующие рандомизированные клинические испытания не проводились. Хороший эффект может быть получен при назначении базисных противовоспалительных препаратов (БГВП). Если больной не получает соответствующей медикаментозной терапии, следует в первую очередь рассмотреть вопрос об использовании метотрексата. При его назначении больным СФ, развившемся на фоне серопозитивного эрозивного РА, отмечалось значительное увеличение числа нейтрофилов, которое сопровождалось значительным уменьшением числа припухших суставов и СОЭ, что позволило существенно снизить дозировку глюкокортикоидов [27]. Благоприятные результаты отмечались также при назначении лефлуномида, сульфасалазина, циклофосфамида и циклоспорина [28]. Глюкокортикоиды часто назначаются больным СФ и позволяют существенно увеличить число нейтрофилов, но длительное их применение нежелательно, поскольку они могут повышать риск возникновения инфекций [8].

Поскольку выработка аутоантител является одним из механизмов развития СФ, использование анти-В-клеточных препаратов может быть патогенетически оправданным. Narváez J и соавт. представили результаты применения ритуксимаба (РТМ) у 8 больных СФ [29]. 4 из них получали РТМ в дозе 1000 мг дважды с двухнедельным интервалом. У остальных применялась другая дозировка. Значительное увеличение числа нейтрофилов после первого цикла лечения наблюдалось в 5 случаях. Гематологическое улучшение сопровождалось снижением уровня острофазовых показателей и положительной динамикой других проявлений СФ (уменьшением активности артрита и системных проявлений, прекращением рецидивирующих инфекций). Больные наблюдались в течение 6–14 месяцев. За этот период у одного из них отмечался рецидив нейтропении и проведен повторный курс лечения РТМ с хорошим эффектом. Позднее были описаны еще 2 больных СФ, у которых назначение РТМ позволило нормализовать число нейтрофилов и подавить активность артрита [30, 31]. В то же время применение ингибиторов ФНО $\alpha$  у 6 больных СФ не привело к увеличению числа нейтрофилов [29].

В нескольких сообщениях описаны благоприятные результаты, наблюдавшиеся при назначении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) больным СФ с тяжелой нейтропенией [32]. Однако такое лечение может индуцировать гриппоподобный синдром, экзантему, тромбоцитопению, гиперурикемию и повышение уровня щелочной фосфатазы. При использовании ГКСФ описано



также развитие кожного васкулита и обострение артрита. В проспективном исследовании ГКСФ назначался 8 больным СФ по поводу рецидивирующих или тяжелых инфекций или в связи с планированием оперативного лечения. На фоне применения ГКСФ отмечалось существенное увеличение числа нейтрофилов, тяжелые инфекции были купированы и оперативное лечение успешно проведено. У 5 больных наблюдались существенные неблагоприятные реакции, включая тошноту, недомогание, генерализованные боли и кожный васкулит.

В настоящее время фармакотерапия является основным средством лечения СФ. Использование спленэктомии в большинстве случаев представляется нецелесообразным. Вероятно, она может быть оправдана при неэффективности фармакотерапии у больных с тяжелой нейтропенией и частыми инфекциями. В таких случаях спленэктомия может способствовать увеличению числа нейтрофилов и уменьшению частоты инфекций [33].

СФ представляет собой довольно редкую форму РА. Наличие классической триады, описанной А. Р. Фелти, уже не считается обязательным условием для подтверждения диагноза. Стойкая нейтропения у больных РА может рассматриваться как достаточное основание для того, чтобы зафиксировать наличие СФ. Однако у этих пациентов следует обязательно исключить ТЛБГЛ, который отличается от СФ только наличием клональной пролиферации Т-лимфоцитов. Клиническое и генетическое сходство между этими заболеваниями позволяет предположить, что они могут оказаться разными вариантами одной нозологической формы. Основным средством для лечения СФ являются БПВП, и в первую очередь метотрексат. Благоприятные результаты отмечались также при назначении РТМ.

#### Литература

1. Каратеев Д. Е., Олюнин Ю. А. О классификации ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2008. № 46 (1). С. 5–16.
2. Фоломеева О. М., Насонов Е. Л., Андрианова И. А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // Научно-практическая ревматология. 2010. № 48 (1). С. 50–60.
3. Rozin A., Hoffman R., Hayek T., Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? // Clin Rheumatol. 2013. Vol. 32 (5). Pp. 701–704.
4. Bradley J. D., Pinals R. S. Felty's syndrome presenting without arthritis // Clin Exp Rheumatol. 1983. Vol. 1 (3). Pp. 257–259.
5. Jain T., Mittal C., Sengupta R., Rubin B. Non-articular Felty's syndrome: An uncommon diagnosis // Neth J Med. 2015. Vol. 73 (9). Pp. 435–436.
6. Bucknall R. C., Davis P., Bacon P. A., Jones J. V. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors // Ann Rheum Dis. 1982. Vol. 41 (3). Pp. 242–247.
7. Breedveld F. C., Fibbe W. E., Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome // Br J Rheumatol. 1988. Vol. 27 (3). Pp. 191–197.
8. Owlia M. B., Newman K., Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates // Open Rheumatol J. 2014. Vol. 8. Pp. 129–136. doi:10.2174/1874312901408010129.
9. Lanchbury J. S., Jaeger E. E., Sansom D. M., Hall M. A., Wordsworth P., Stedeford J., Bell J. I., Panayi G. S. Strong primary selection for the Dw4 subtype of DR4 accounts for the HLA-DQw7 association with Felty's syndrome // Hum Immunol. 1991. Vol. 32 (1). Pp. 56–64.
10. Bowman S. J., Bhavnani M., Geddes G. C., Corrigan V., Boylston A. W., Panayi G. S., Lanchbury J. S. Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor V beta-specific monoclonal

antibodies // Clin Exp Immunol. 1995. Vol. 101 (1). Pp. 18–24.

11. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G. A., Zelenetz A. D., Jaffe E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016. 127 (20). Pp. 2375–2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569

12. Loughran T. P. Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes // Blood. 1993. Vol. 82 (1). Pp. 1–14.

13. Bowman S. J., Sivakumaran M., Snowden N., Bhavnani M., Hall M. A., Panayi G. S., Lanchbury J. S. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome // Arthritis Rheum. 1994. Vol. 37 (9). Pp. 1326–1330.

14. Coakley G., Brooks D., Iqbal M., Kondeatis E., Vaughan R., Loughran T. P. Jr, Panayi G. S., Lanchbury J. S. Major histocompatibility complex haplotypic associations in Felty's syndrome and large granular lymphocyte syndrome are secondary to allelic association with HLA-DRB1 \*0401 // Rheumatology (Oxford). 2000. Vol. 39 (4). Pp. 393–398.

15. Bockorny B., Dasanu C. A. Autoimmune manifestations in large granular lymphocyte leukemia // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012. Vol. 12 (6). Pp. 400–405. doi:10.1016/j.clml.2012.06.006

16. Lamy T., Loughran T. P. Jr. How I treat LGL leukemia // Blood. 2011. Vol. 117 (10). Pp. 2764–2774. doi:10.1182/blood-2010-07-296962

17. Lamy T., Moignet A., Loughran T. P. Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment // Blood. 2017. Vol. 129 (9). Pp. 1082–1094. doi:10.1182/blood-2016-08-692590.

18. Viny A. D., Lichtin A., Pohlman B., Loughran T., Maciejewski J. Chronic B-cell dyscrasias are an important clinical feature of T-LGL leukemia // Leuk Lymphoma. 2008. Vol. 49 (5). Pp. 932–938. doi:10.1080/10428190801932635

19. Bateau B., Rey J., Hamidou M., Donadieu J., Morcet J., Reman O., Schleinitz N., Tournilhac O., Roussel M., Fest T., Lamy T. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases // Haematologica. 2010. Vol. 95 (9). Pp. 1534–1541. doi:10.3324/haematol.2009.018481

20. Koskela H. L., Eldfors S., Ellonen P., van Adrichem A. J. et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia // N Engl J Med. 2012. Vol. 366 (20). Pp. 1905–1913. doi:10.1056/NEJMoa1114885.

21. Savola P., Brück O., Olson T., Kelkka T., Kauppi M. J., Kovanen P. E., Kytölä S., Sokka-Isler T., Loughran T. P., Leirisalo-Repo M., Mustjoki S. Somatic STAT3 mutations in Felty's syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia // Haematologica. 2018. Vol. 103 (2). Pp. 304–312. doi:10.3324/haematol.2017.175729

22. Yang J., Epling-Burnette P. K., Painter J. S., Zou J., Bai F., Wei S., Loughran T. P. Jr. Antigen activation and impaired Fas-induced death-inducing signaling complex formation in T-large-granular lymphocyte leukemia // Blood. 2008. Vol. 111 (3). Pp. 1610–1616.

23. Burks E. J., Loughran T. P. Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome // Blood Rev. 2006. Vol. 20 (5). Pp. 245–266.

24. Liu J. H., Wei S., Lamy T., Epling-Burnette P. K., Starkebaum G., Djeu J. Y., Loughran T. P. Chronic neutropenia mediated by fas ligand // Blood. 2000. Vol. 95 (10). Pp. 3219–3222.

25. Dwivedi N., Upadhyay J., Neeli I., Khan S., Pattanaik D., Myers L., Kirou K. A., Hellmich B., Knuckley B., Thompson P. R., Crow M. K., Mikuls T. R., Csernok E., Radic M. Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64 (4). Pp. 982–992. doi:10.1002/art.33432.