

**Autoimmune lymphoproliferative syndrome: literature review and case report**I.B. Kovynév<sup>1</sup>, T.I. Pospelova<sup>1</sup>, A.V. Mishenin<sup>2</sup>,  
I.N. Nechunayeva<sup>2</sup>, and R.V. Tarnovskiy<sup>1</sup>**ABSTRACT**

The article presents the literature review and the rare case of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). The disease is associated with blocked apoptosis of immune cells caused by mutations in Fas-protein genes. The clinical course is characterized by progressive generalized lymphadenopathy with the picture of reactive hyperplasia in lymph nodes biopsy specimens and immune 1- to 3-lineage cytopenia(s). Potential of transformation into lymphoma or systemic lupus erythematosus (SLE) and current treatment approaches are discussed

**Keywords:** autoimmune lymphoproliferative syndrome, cytopenias, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, lymphadenopathy, lymphoproliferative disease, immune thrombocytopenic purpura, lymphoma.

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University  
630091, Krasnyy prospekt, d. 52, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital #2  
630051, ul. Polzunova, d. 21, Novosibirsk, Russian Federation

I.B. Kovynév, Professor of Division of therapy, hematology, and transfusiology, assistant professor, MD, PhD, DSci  
kovin\_gem@mail.ru

T.I. Pospelova, Head of Division of therapy, hematology, and transfusiology, Prof., MD, PhD, DSci  
postatgem@mail.ru

A.V. Mishenin, Medical officer, Hematology department  
dub\_31@mail.ru

I.N. Nechunayeva, Head of Hematology department, MD, PhD  
nechir@mail.ru

R.V. Tarnovskiy, Teaching fellow, Division of therapy, hematology, and transfusiology, postgraduate student  
Tarnovsky-radion@mail.ru

**Correspondence should be sent to I.B. Kovynév**

630024, 2-pereulok Burdenko, d. 13, Novosibirsk, Russian Federation  
Tel.: +79607998850

**Корреспондентский адрес:**

И.Б. Ковынев  
630024, 2-переулок Бурденко, д.13, Новосибирск, Российская Федерация  
Тел.: +79607998850

Принято в печать: 31 марта 2013 г.

**Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром в гематологической клинике: обзор литературы и собственное наблюдение**И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, А.В. Мишенин<sup>2</sup>,  
И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Р.В. Тарновский<sup>1</sup>**РЕФЕРАТ**

В статье представлены обзор литературы и описание редкого наблюдения аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS — autoimmune lymphoproliferative syndrome). Заболевание связано с блоком апоптоза иммунных клеток, вызванного мутацией генов Fas-протеинов. Клинически процесс характеризуется прогрессирующим генерализованным лимфопролиферативным синдромом при картине реактивной гиперплазии в биоптате лимфоузлов и иммунными 1–3 ростковыми цитопениями. Обсуждаются вопросы трансформации в лимфому или системную красную волчанку и современной тактики лечения.

**Ключевые слова:**

аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, цитопении, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, лимфаденопатия, лимфопролиферативные заболевания, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, лимфома.

**ВВЕДЕНИЕ**

Молекулярно-генетические механизмы формирования лимфоидных пролифераций привлекают пристальное внимание современных исследователей. Патологические процессы, протекающие в субпопуляциях иммунокомпетентных клеток при формировании опухолевой клональной прогрессии нередко сходны с клеточными процессами аутоиммунной природы. Существует определенный спектр заболеваний, в клиническом и патофизиологическом плане занимающих промежуточную позицию между аутоиммунной патологией и лимфоидными опухолями. Исследования в этой области имеют особое значение, поскольку проливают свет на некоторые закономерности функционирования лимфоидных клеток. Большинство этих состояний гетерогенно, в динамике своего раз-

вития склонно к трансформациям либо в системный коллагеноз, либо в лимфому и, строго говоря, не являются нозологическими формами. Большинство авторов описывают их в рамках клинко-лабораторных синдромов. Наиболее ярким представителем этой группы патологических состояний является аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS — autoimmune lymphoproliferative syndrome).

Разнообразная симптоматика этой патологии часто маскирует неспецифическую клиническую картину. В результате пациент может оказаться не только в гематологическом отделении, но и в общетерапевтической, ревматологической, нефрологической, онкологической и любой другой клинике. Случаи ALPS трудны для распознавания, требуют от врача знаний и клинической эрудиции.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
630091, Красный проспект, д.52, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> МБУЗ «Городская клиническая больница № 2»  
630051, ул.Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация

Редкость описаний случаев ALPS в российских медицинских изданиях может свидетельствовать о низкой осведомленности отечественного сообщества врачей в вопросах диагностики и лечения ALPS.

Вместе с тем несомненные успехи в понимании патобиологии ALPS, появившиеся в последние несколько лет, привели к разработке новых критериев диагностики и прогноза этой сложной патологии, позволили сформировать алгоритм стратегии ее лечения.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### Определение

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, в основе которого лежит блок апоптоза лимфоцитов в результате мутаций в генах системы распознавания и внутриклеточной передачи внешних сигналов активации программированной клеточной гибели Т- и В-клеток [1–3].

В клиническом плане заболевание характеризуется лимфопролиферативным синдромом и аутоиммунными цитопениями с высоким риском развития лимфомы [4–6].

### История

История заболевания восходит к 1967 г., когда V.C. Capale и C.H. Smith [7] впервые описали 5 клинических наблюдений со сходным симптомокомплексом, включавшим лимфаденопатию, спленомегалию и одноили многоростковые аутоиммунные цитопении. В клиническом плане заболевание напоминало лимфоидную опухоль, но по патоморфологической картине материала биопсии не было таковой.

Позднее время от времени появлялись публикации с описанием аналогичных случаев. Наиболее значимой стала статья M.C. Sneller и соавт., опубликованная в 1992 г. [8]. Главным достоинством исследования было не столько описание 2 пациентов с прогрессирующим лимфопролиферативным синдромом и аутоиммунным повреждением клеток крови, сколько выявленное авторами увеличение обычно минорной субпопуляции Т-клеток со специфическим иммунофенотипом. В крови пациентов отмечалось значительное повышение числа лимфоцитов, экспрессирующих на мембране аномальное сочетание маркеров, включавшее Т-клеточный рецептор (TCR)  $\alpha\beta$ -типа, CD3, при отсутствии CD4(–) и CD8(–). Популяция получила название двойных негативных Т-клеток (double negative T cells — DNTC).

Высказано предположение о том, что эти случаи эквивалентны особой популяции мышей с иммунодефицитом, вызванным мутациями генов мембранных рецепторов Т-клеток (LPR). Так, R. Watanabe-Fukunaga и соавт. сообщили, что у LPR-мышей на мембране Т-клеток отсутствует особый рецептор, относящийся к белкам суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) — Fas-рецептор, непосредственная активация которого вызывает апоптоз лимфоцитов [9, 10].

Вскоре работы F. Rieux-Laucat, A. Fischer и др. подтвердили генетическую природу данной аномалии [11]. Заболевание долгое время, а во многих руководствах и сегодня имеет название синдрома Канале — Смита.

В последующих исследованиях было показано, что ALPS может быть результатом мутаций не только в гене Fas, но и в генах других белков, участвующих в апоптозе [12].

### Эпидемиология

Изначально ALPS считался очень редким заболеванием, однако последние исследования показали, что он может встречаться гораздо чаще, чем предполагалось ранее [12].

В мире описано более 500 случаев ALPS. В National Institutes of Health (Бетесда, США) под наблюдением находится более 250 пациентов с ALPS. Большинство из них имеют мутации в гене рецепторного белка Fas, около  $\frac{1}{3}$  — неизвестные мутации, затрагивающие функции других сигнальных белков, участвующих в апоптозе [13, 14].

Заболевание выявляется с равной частотой у мужчин и женщин. Поскольку доминируют врожденные формы ALPS, средний возраст ко времени клинической манифестации составляет 24 мес. Среди больных с соматическими мутациями преобладают лица подростковой и юношеской групп.

Публикации в отечественной литературе встречаются редко [15, 16]. Систематизированные данные по распространенности ALPS в РФ отсутствуют.

### Патогенез

В норме любой тип иммунного ответа на антигены сопровождается резким увеличением количества Т-клеток. При стихании иммунной реакции субпопуляции реактивных Т-лимфоцитов вновь приходят к нормальным значениям путем активации апоптоза в менее нужных Т-клетках [17, 18].

Существуют внешние и внутренние механизмы активации программируемой клеточной гибели. Внешний путь активируется взаимодействием специального белка Fas-лиганда с Fas-рецепторами мембраны Т-клеток, подлежащих уничтожению. При взаимодействии Fas-рецептора с Fas-лигандом, сигнал передается внутрь клетки путем изменения конформации белкового комплекса — внутриклеточного Fas-связанного домена смерти (FADD — Fas-Associated Protein with Death Domain). Далее активируется каскад цитоплазматических ферментов — каспаз — с последующей протеолитической деградацией ДНК и собственно апоптозом [13, 14].

Необходимо отметить, что Fas-рецептор экспрессируется большинством клеток организма. Считается, что численность субпопуляций В-лимфоцитов контролируется сходным с Т-клетками образом, однако роль Fas-механизма в запуске апоптоза в клетках гуморального звена иммунной системы менее изучена.

Дефект молекулярно-генетического механизма Fas-опосредованного апоптоза приводит к хронической лимфоидной пролиферации, аутоиммунным проявлениям и склонности к развитию злокачественных новообразований [17–19].

### Этиология

Основным этиологическим фактором служит генетическая аномалия либо в герминогенной линии клеток зародыша, либо в ранних клетках-предшественниках уже сформировавшегося организма. По данному принципу выделяются две формы ALPS: врожденная и приобретенная [20].

В 70 % случаев имеет место гетерозиготная мутация зародышевой линии в гене рецептора TNF — Fas-рецептора (он же — CD95, Apo-1), которая наследуется по аутосомно-доминантному типу [21].

Другим наиболее распространенным молекулярно-биологическим событием в этиологии ALPS считаются соматические мутации в генах, кодирующих Fas-рецептор, Fas-лиганд (*FASLG*), каспазы-10 (*CASP10*) и -8 (*CASP8*), *NRAS* и *KRAS* [21].

Примерно у  $1/3$  пациентов с ALPS генетический дефект остается неизвестным.

В настоящее время остается без ответа вопрос о том, как дефект системы апоптоза приводит к наблюдаемому двойному негативному Т-клеточному фенотипу.

Сегодня известно, что у здоровых людей предшественники В- и Т-клеток проходят свое развитие в условиях, которые обеспечивают ликвидацию их аутореактивного потенциала. В дальнейшем, после стимуляции антигеном, зрелые В- и Т-лимфоциты, которые по какой-либо причине избежали этой селекции, взаимодействуют друг с другом через белки CD40/CD40L. В результате контакта В-лимфоциты начинают дифференцироваться в клетки, продуцирующие антитела. В физиологических условиях Fas-опосредованный апоптоз на клеточном уровне блокирует эту ситуацию, являясь дополнительным механизмом надежной элиминации аутореактивных клонов, и не допускает развития аутоиммунного процесса. В условиях ALPS высокий уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) вызывает гиперэкспрессию внутриклеточных антиапоптотических белков (белков семейства Bcl-2), что позволяет аутореактивным В- и Т-клеткам избежать программируемой клеточной гибели. Эта проблема усугубляется генетически опосредованными дефектами белка Fas. В итоге клеточная лимфоидная экспансия сопровождается аутоиммунными проявлениями, что и определяет клинику ALPS [21].

### Клиника

Клиническая картина ALPS разнообразна и включает в себя синдромы лимфоидной пролиферации и аутоиммунных нарушений.

Клоны лимфоидных клеток, не подвергшиеся апоптозу, относятся к долгоживущим субпопуляциям. Накопление этих клеток в тканях приводит к возникновению клинически значимых органомегалий (гепатоспленомегалии) и/или лимфаденопатии [22].

Увеличение лимфоузлов регистрируется у 80–100 % пациентов. Иногда они сливаются в массивные конгломераты до 10–12 см в диаметре. Поражаются любые группы лимфоузлов: периферические, средостения, брюшной полости, забрюшинные. Доступные для пальпации лимфоузлы, как правило, безболезненные, не склонны к распаду, не образуют свищей. Интересен своеобразный клинический феномен, который отмечают некоторые авторы: при ALPS наблюдается парадоксальное спонтанное уменьшение размеров пораженных лимфоузлов при развитии интеркуррентных инфекций. Однако выраженные клинические признаки иммунодефицитного состояния в виде инфекционного синдрома — большая редкость для пациентов с ALPS [21, 22].

Вторым по частоте и значению клиническим проявлением ALPS является спленомегалия (85–90 % случаев). Размер увеличенной селезенки колеблется от умеренного до массивного, иногда она достигает малого таза. Как отмечают авторы, нередко спленомегалия сохраняется всю жизнь. Возможны спонтанные колебания размера селезенки, которые фиксируются УЗИ и КТ-исследованием при динамическом наблюдении за больными. Особая

опасность для этой категории больных — возможность травматических разрывов органа [21, 22].

Гепатомегалия встречается не более чем у 30–40 % больных и всегда сочетается с увеличением селезенки.

Аутоиммунные реакции — частый клинический признак ALPS, выявляемый у 70 % пациентов. В большинстве наблюдений отмечается развитие одно-, двух- или трехростковых иммунных цитопений: аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, реже — аутоиммунной нейтропении.

Прочие нарушения (в виде органопатий, аналогичных описанным при системной красной волчанке) отмечаются менее чем у 5 % пациентов.

Поражения ЦНС проявляются в форме аутоиммунной мозжечковой атаксии, синдрома Гийена—Барре, поперечного миелита, эпилептического синдрома.

Нарушения ЖКТ часто протекают в виде аутоиммунных эзофагитов, гастритов, колитов, панкреатитов. Встречаются аутоиммунные поражения печени (гепатит, билиарный цирроз).

Кожные манифестации обычно развиваются по типу рецидивирующей крапивницы, а в ряде случаев — геморрагического васкулита и паникулита.

Патология бронхопульмональной системы может иметь признаки облитерирующего бронхоальвеолита, легочных инфильтратов, не приводящих, как правило, к выраженной дыхательной недостаточности.

В ряде наблюдений ALPS сочетался с нефропатиями в виде аутоиммунного гломерулонефрита, нефротического синдрома.

Нередки поражения суставов (артрит) и глаз (увеит, иридоциклит) [21, 22].

Столь разнообразная симптоматика расширяет круг специалистов, у которых может оказаться пациент с ALPS.

### Диагностика

Большинство авторов отмечают широкий спектр параклинических лабораторных синдромов, которые встречались в 92–100 % описанных в литературе случаев ALPS [12, 17–19, 21].

Среди общих клинико-лабораторных нарушений выявляется положительная проба Кумбса даже при отсутствии явных клинических признаков иммунного гемолиза, гипергаммаглобулинемия при отсутствии М-градиента. Более чем у 50 % больных определяются антитела к кардиолипину, антитромбоцитарные, антинейтрофильные, антиядерные антитела и положительный ревматоидный фактор.

Часть пациентов также имеют абсолютную или относительную эозинофилию, иногда до 30 % и более, в среднем около 7 % [22]. Механизм ее появления неясен. В исследовании с участием 187 пациентов с ALPS и членов их семей была выделена подгруппа больных со стойкой эозинофилией. Установлено, что при высоком уровне эозинофилов наблюдается более высокая летальность в сравнении с пациентами с ALPS без эозинофилии [23].

Для верификации ALPS и дифференциальной диагностики с широким спектром лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний проводятся специфические лабораторные исследования. В первую очередь исследуются соотношения отдельных субпопуляций клеток крови.

Изучение иммунофенотипа лимфоцитов крови при лимфоидных пролиферациях служит информативным методом, позволяющим точнее оценить патогенез иммунодефицитных состояний. В стандарт обследования обычно входит определение экспрессии Т-клеточных маркеров CD3, CD4, CD8. У авторов данного обзора есть собственный опыт этих исследований [24–26]. Повышение содержания в крови DNTC с атипичным иммунофенотипом (CD3+CD4–CD8–) выявляется с помощью проточной иммуноцитофлуориметрии. Верхней границей нормы DNTC является их уровень менее 2,5 % от общего числа Т-лимфоцитов или менее 1 % от общего числа лимфоцитов. Интерпретация полученных данных зависит от референсных интервалов нормальных значений данного показателя в конкретной лаборатории [22, 27]. Большинство исследований обозначает границу DNTC, превышающую 5 %, как патогномоничную для ALPS [17, 22, 27, 29].

Длительное время основным лабораторным критерием ALPS считался верифицированный *in vitro* дефект Fas-опосредованного апоптоза. Суть теста заключается в следующем. Сначала длительно поддерживается культура Т-лимфоцитов пациента, стимулированных митогеном (фитогемагглютинином) и ИЛ-2. Затем клетки обрабатываются анти-Fas моноклональными антителами IgM, которые в нормальных Т-лимфоцитах запускают внешний путь стимуляции апоптоза. При ALPS Т-клетки пациента не погибают после экспозиции с анти-Fas моноклональными антителами, что свидетельствует о дефекте Fas-механизма.

Сегодня этот тест не рассматривается как обязательный критерий диагноза ALPS. Это связано с трудоемкостью и дороговизной методики. С другой стороны, десятилетия изучения ALPS привели к пониманию ограниченности метода. Было замечено, что соматические мутации Fas-рецепторного белка редко дают положительный результат на блокаду Fas-опосредованного апоптоза *in vitro* [30].

Повышение уровня Fas-лиганда в сыворотке больного может быть своего рода компенсаторным механизмом, направленным на преодоление низкой активности дефектного Fas-рецептора.

Исследованию регуляторных белков в крови при ALPS был посвящен ряд работ W. Strober и его сотрудников из Национального института алергологии и инфекционных болезней (NIAID, Бетесда, США). С целью понять ключевые механизмы изменения пролиферации аномальных лимфоцитов у больных ALPS авторы исследовали уровень различных цитокинов [31]. Уровень ИЛ-4, ИЛ-2, интерферона- $\gamma$ , а также TNF- $\alpha$ , ИЛ-1b и ИЛ-6 в сыворотке больных не превышал нормальных значений. В отличие от них содержание ИЛ-10 и ИЛ-18 оказалось существенно выше нормы почти у всех больных ALPS в сравнении с донорами и группой пациентов с аутоиммунными и злокачественными лимфолиферативными заболеваниями.

При иммуногистохимическом исследовании в биоптатах лимфоузлов отмечается расширение паракортикальной зоны. Последнее связано с проникновением аномальных Т-клеток. Выявляется также гиперплазия фолликулов, поликлональный плазмоцитоз и повышение числа макрофагально-гистиоцитарных элементов и моноцитов. Выявленная инфильтрация лимфоидной

ткани DNTC в некоторых случаях может привести к сглаживанию архитектоники лимфоузла и ошибочной диагностике Т-клеточной лимфомы. Часто аномальные лимфоидные элементы характеризуются высоким уровнем маркера Ki-67. Эти Т-клетки, как правило, отрицательны по CD45RO, TIA-1 и CD57.

У больных ALPS отмечается увеличение количества активированных макрофагов в биоптатах лимфоузлов. Моноциты и макрофаги больных ALPS — один из основных источников повышения продукции ИЛ-10: они синтезируют его в среднем в 5 раз активнее, чем клетки доноров [32–34].

Общая картина иммунных нарушений имеет сходство с глубинными механизмами иммунного воспаления, которые лежат в основе большинства аутоиммунных и аллергических заболеваний, в т. ч. системных коллагенозов и атопической астмы [35, 36]. Вывод о том, что DNTC у больных ALPS экспрессируют Th2-профиль, позволяет понять происхождение гуморальных нарушений и аутоиммунных клинических манифестаций, характерных для этого заболевания.

В 2010 г. I. Saminha и соавт. предложен комплекс показателей для прогнозирования наличия соматической или герминогенной Fas-мутации у лиц с признаками ALPS. Этот комплекс в качестве биомаркера включает определение уровня DNTC, концентрации ИЛ-10, ИЛ-18, растворимого лиганда FAS (sFASL) и витамина B<sub>12</sub> [37].

Большое внимание в вопросах диагностики ALPS уделяется распознаванию генетических аномалий. Ген белка Fas *APTI* располагается на длинном плече хромосомы 10 (10q23) и состоит из девяти экзонов [38]. Экзоны 2–5 кодируют внеклеточный домен Fas-рецептора. За трансмембранный регион отвечает экзон 6. В экзоне 9 кодируется домен смерти (death domain). Мутации *APTI* были обнаружены в 21 семье, где было более одного пациента [10, 39]. Большинство мутаций представляет собой однонуклеотидные замены, за исключением редких делеций, описанных у гомозиготных пациентов [10]. Аномалии приводят к нарушению трехмерной структуры домена смерти Fas, что препятствует нормальной функции белка [40]. Выявленные изменения генома не являются полиморфизмами, а относятся к истинным мутациям, поскольку не обнаруживаются в популяциях здоровых людей [10, 39].

При наличии у пациента лимфаденопатии и повышения в крови DNTC с целью исключить ALPS исследуют ключевые молекулярно-генетические маркеры Fas-группы. Для этого используют специальный алгоритм поиска. Переход к очередной ступени алгоритма происходит при отсутствии результатов от реализации предыдущего [17, 37, 41, 42].

**1-й этап** — исследование на аномалию гена Fas-рецептора в Т-клетках без сортировки DNTC, что позволяет выявить лиц с врожденными гомо- и гетерозиготными мутациями.

**2-й этап** — при высоком уровне биомаркеров (предикторов соматической мутации) исследование на аномалию гена Fas-рецептора в выделенных иммуносортировкой DNTC, что позволяет выявить лиц с соматическими мутациями.

**3-й этап** — исследование на аномалию гена каспазы-10.

**4-й этап** — исследование на аномалию гена Fas-лиганда (FasL).

**5-й этап** — культуральное исследование дефекта Fas-опосредованного апоптоза Т-клеток.

Примерно, у  $\frac{1}{3}$  пациентов не обнаруживается ни одной известной генетической аномалии, поэтому отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования не отвергают диагноз ALPS.

#### Критерии диагноза и современная классификация ALPS

Со времени первого описания ALPS постоянно разрабатываются критерии его диагностики, совершенствуются и пересматриваются классификации заболевания. В 2009 г. международной группой исследователей на семинаре National Institutes of Health (Бетесда, США) были приняты уточненные критерии диагностики и новая классификация ALPS [27].

В основе современной классификации лежит генетический принцип. Выделяют две разновидности состояния: собственно ALPS, развившийся в результате герминогенной или соматической мутации в генах Fas-рецептора (либо Fas-лиганда или гена каспазы-10), и ALPS-подобные расстройства, причиной которых служат мутации в генах других белков, в т. ч. белков каспазного каскада [28].

**К числу классических ALPS относят пять типов:**

1) **ALPS-FAS** диагностируют при наличии герминогенной (врожденной) гомозиготной или гетерозиготной мутации гена Fas;

2) **ALPS-Standard** характеризуется наличием соматических Fas-мутаций;

3) **ALPS-FASL** устанавливают при мутациях гена Fas-лиганда;

4) **ALPS-CASP10** соответствует случаям с аномалией гена каспазы-10;

5) **ALPS-U** должен удовлетворять критериям ALPS, при котором не выявляются генетические аномалии.

Помимо ALPS выделяют **ALPS-подобные заболевания**: с аномалиями генов каспазы-8, *NRAS*, *KRAS*, дефектом апоптоза и лимфопролиферативным синдромом на фоне имеющегося аутоиммунного заболевания, лимфопролиферативным синдромом с аномалией гена *SH2D1A* и гипогаммаглобулинемией на фоне вирусной инфекции Эпштейна—Барр (XLP1-синдром, или болезнь Дункана) [27].

Перечень **диагностических критериев** включает в себя 2 обязательных и 6 дополнительных клинических и лабораторных признаков. Среди дополнительных маркеров выделены первичные и вторичные.

**Обязательные** (базовые) критерии диагностики ALPS:

1. Лимфаденопатия и/или спленомегалия (> 6 мес.) без выявленной инфекционной причины.

2. Повышение субпопуляции Т-лимфоцитов крови, имеющих фенотип CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4—CD8— в количестве не менее 1,5 % от общего числа лимфоцитов или 2,5 % всех Т-лимфоцитов CD3+ при нормальном либо повышенном уровне лимфоцитов.

**Дополнительные** (факультативные) критерии диагностики ALPS:

1. **Первичные:**

- дефектный Fas-опосредованный апоптоз Т-клеток, выявляемый *in vitro*;

- соматическая или зародышевая мутация в ALPS-специфических генах (*FAS*, *FASL*, *CASP10*).

2. **Вторичные:**

- повышенный уровень биомаркеров (концентрация в плазме: sFASL > 200 пг/мл, ИЛ-10 > 20 пг/мл, ИЛ-18 > 500 пг/мл; уровень витамина B<sub>12</sub> в плазме или сыворотке выше 1500 нг/л);
- морфологические и иммуногистохимические критерии ALPS в биоптате лимфоузлов;
- аутоиммунные цитопении и поликлональная гипергаммаглобулинемия;
- семейный анамнез ALPS или наличие лимфоидных пролифераций в семье.

**Окончательный** (достоверный) **диагноз** ALPS должен включать оба основных критерия и один дополнительный первичный; **вероятный диагноз** — оба основных и один дополнительный вторичный критерий [27].

Авторы особо акцентируют внимание на том, что даже вероятный диагноз ALPS подразумевает активные действия врача, который должен обеспечить полную информированность пациента о характере заболевания, а при наличии соответствующих показаний — начать лечение [20, 21].

При наличии описанной выше симптоматики (прежде всего, лимфаденопатии и спленомегалии) требуют исключения аутоиммунные, ревматологические, инфекционные процессы и онкологические заболевания.

Далее алгоритм диагностического поиска предлагает лечащему врачу исключить более редкие лимфопролиферативные расстройства [17], например:

- болезнь Каслмана (Castleman disease) (ангиофоликулярная гиперплазия лимфоузлов);
- болезнь Розаи—Дорфмана (Rosai—Dorfman) (синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией);
- болезнь Дункана (X-linked lymphoproliferative disease) (сцепленное с X-хромосомой Т- и НК-клеточное лимфопролиферативное расстройство);
- болезнь Кикучи—Фудзимото (Kikuchi—Fujimoto) (гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит);
- болезнь Эванса (Evans disease) (аутоиммунные цитопении) [20];
- DALD-синдром (Dianzani Autoimmune Lymphoproliferative Disease) (связан с аномалией гена в хромосомном участке 4q21-q25).

У каждой из перечисленных нозологий свои критерии диагноза. Следует отметить, что по признанию большинства исследователей, некоторые случаи, относимые ранее к этим редким синдромам, на самом деле являются ALPS [22].

#### Лечение

В литературе нет четкого мнения о тактике ведения этих больных, о последствиях раннего начала циторедуктивной терапии, ее влиянии на прогноз заболевания и исходы. Большинство пациентов с ALPS, диагностированным на этапе лимфоидной пролиферации, вероятно, вообще не требуется специфического лечения. И это оправдано с точки зрения общей динамики процесса, при которой возможна спонтанная регрессия клинических проявлений, наблюдаемая у ряда пациентов [12, 17, 19].

Общепринято, что терапия ALPS в большинстве случаев начинается лишь при развитии аутоиммунных

цитопений и наиболее оправданной тактикой в этих случаях служат хорошо зарекомендовавшие себя (и без ALPS) короткие интенсивные курсы кортикостероидов [17]. Алгоритм лечения синдрома, принятый сегодня во всем мире, относит к препаратам первой линии терапии ALPS именно кортикостероидные гормоны.

По свидетельству ряда авторов, в качестве второй линии неплохо зарекомендовал себя микофенолата мофетил (ММФ, Cellcept) — специфический ингибитор инозинмонофосфат дегидрогеназы, ключевого фермента синтеза пуринов. Наиболее активно этот фермент ограничивает скорость синтеза гуанозина. В результате действия препарата ингибируется пролиферация Т- и В-лимфоцитов [43], что позволяет улучшить состояние почти у 80 % пациентов ALPS. Тем не менее у этих больных в большинстве случаев не наблюдалось полной регрессии лимфопролиферативного синдрома и снижения уровня DNТC до общепопуляционных значений. У многих из описанных пациентов отмечался лишь частичный клинический ответ. В то же время микофенолата мофетил хорошо переносится и имеет относительно небольшое количество побочных эффектов в виде диареи и цитопении (главным образом, нейтропении).

Препаратом выбора при переходе ко второй линии терапии сегодня считается сиролimus — ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Молекула mTOR — это внутриклеточная протеинкиназа, которая фосфорилирует в основном белки, связанные с трансляцией, определяя спектр и количество синтезируемых белков [44]. В норме mTOR регулирует прежде всего те белки, которые отвечают за деление клеток. Показано, что mTOR гиперактивирован при многих опухолях: раке почки, меланоме, практически во всех случаях рака простаты. Ингибиторы данного фермента обладают выраженной противоопухолевой активностью и представляют собой интенсивно изучаемую фармакологическую группу [45]. Классический ингибитор mTOR — сиролimus, действующее вещество которого было впервые выделено из *Streptomyces hygroscopicus* — бактерий из почвы острова Пасхи (Рапа-Нуи). Сиролimus используется в клинической практике более 20 лет [46], он утвержден в США для применения у пациентов, перенесших трансплантацию органов, как иммунодепрессант, подавляющий реакцию отторжения [47]. В последнее время интерес к mTOR-ингибиторам возрос в отношении лечения заболеваний лимфоидной ткани, в т. ч. лейкозов и лимфом, ревматологической патологии: ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других системных процессов аутоиммунной природы [48–50].

Использование ингибиторов mTOR при ALPS связано с клеточными эффектами этой группы препаратов, а именно их способностью вызывать апоптоз прежде всего в аномальных лимфоцитах. Известно, что ингибиторы mTOR в отличие от большинства других иммуносупрессивных препаратов увеличивают в крови количество нормальных регуляторных Т-клеток, т. е. функционируют в режиме иммуномодуляторов. Кроме того, ингибиторы mTOR хорошо переносятся пациентами и имеют минимальное количество побочных эффектов [44]. В отличие от других иммуносупрессивных препаратов, увеличивающих риск развития вторичных неоплазий, сиролimus обладает собственной противоопухолевой активностью.

Это свойство делает сиролimus потенциально более привлекательным у пациентов с ALPS. Большинство авторов считают этот препарат более предпочтительным, чем Cellcept, и назначают его при неэффективности кортикостероидов или неустойчивости достигнутого ими эффекта [44–50].

Третья линия терапии включает множество лекарственных средств, которые давно используются в гематологической клинике: циклоспорин А, винкристин, меркаптопурин и метотрексат [12]. Доклинические испытания на экспериментальных моделях ALPS показали эффективность препаратов мышьяка и ингибиторов гистондеацетилазы [51–53].

Вместе с тем отмечено, что использование ритуксимаба (моноклональных анти-CD20-антител) при ALPS требует осторожности, поскольку, по мнению ряда авторов, он способен увеличивать риск тяжелой гипогаммаглобулинемии [54, 55]. Препараты этой группы предлагается использовать у пациентов, которые не ответили на другие методы лечения. Цитотоксические анти-CD20-антитела, как и удаление селезенки, в современном алгоритме лечения ALPS относятся к четвертой линии терапии.

Гематологическое улучшение после спленэктомии является временным. Пациенты с ALPS в отдаленный период после спленэктомии имеют повышенный риск тяжелых инфекционных осложнений, даже несмотря на вакцинацию и профилактику антибиотиками [56]. Таким образом, спленэктомию при ALPS следует избегать.

Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ALPS пока неясна. Неоднократные попытки использовать этот вид терапии не позволили избавить пациентов от генетического дефекта иммунной системы, поскольку мутации чаще всего носили семейный характер, а аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была гаплоидентичной [57, 58].

### Прогноз

Хорошо проработанных критериев прогноза ALPS при больших сроках наблюдения в литературе нет. Отмечается высокая частота вторичных опухолей. Более 20 % пациентов заболевают и умирают от различного вида неоплазий. В подавляющем большинстве — это неходжкинские лимфомы (НХЛ). Известно, что у пациентов с врожденными формами ALPS риск возникновения НХЛ в 17 раз выше, чем в общей популяции, а лимфомы Ходжкина — в 51 раз. Среди НХЛ преобладают лимфома Беркитта и фолликулярная лимфома. Отмечается, что отсутствие полного исчезновения лимфопролиферативного синдрома при терапии сиролимусом — неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о формировании опухолевого клона, резистентного к ингибированию mTOR.

Частота трансформаций ALPS в аутоиммунную патологию неясна. Большинство авторов признают такую возможность, прежде всего в отношении системной красной волчанки. Тем не менее у лиц с врожденным ALPS без подобных исходов (системный коллагеноз или лимфоидная опухоль) описывается постепенное уменьшение выраженности клинических проявлений лимфопролиферативного синдрома в отдаленном периоде. Частота аутоиммунных кризов снижается. Более детальные описания этих исходов в литературе отсутствуют [12, 17, 18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

ALPS — редкий синдром, в основе которого лежит ряд патологических механизмов, в т. ч. апоптоз лимфоцитов. У пациентов может наблюдаться широкий спектр нарушения иммунитета, включая лимфопролиферативный синдром, аутоиммунные заболевания и повышенный риск злокачественных опухолей. Авторы публикаций, посвященных клиническим особенностям ALPS, единодушно считают, что этот диагноз должен быть исключен у любого ребенка (подростка, молодого человека), у которого имеется длительная необъяснимая лимфаденопатия, органомегалия или аутоиммунная цитопения [12, 17, 18]. Новые методы лечения пациентов с ALPS, направленные на элиминацию аномальных Т-клеток, могут привести к улучшению течения и исхода заболевания. Эти больные нуждаются в скоординированной помощи врачей различных специальностей: гематологов, иммунологов, генетиков и молекулярных биологов.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мы приводим описание собственного клинического наблюдения ALPS, диагностированного в Новосибирском городском гематологическом центре (ГЦ) в 2011–2012 гг.

Больная В., 18 лет, студентка, жительница г. Новосибирска. Впервые поступила в клинику ГЦ в апреле 2011 г. с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 37–37,5 °С по вечерам, кашель, одышку, похудание.

В 2010 г. пациентка впервые отметила появление петехиальной геморрагической сыпи на коже конечностей. В общем клиническом анализе крови была выявлена анемия (гемоглобин — 103 г/л) и двухростковая цитопения (лейкоциты —  $4 \times 10^9$ /л и тромбоциты —  $4 \times 10^9$ /л). Пациентка была госпитализирована в детскую гематологическую клинику в НЦРБ (Центральная районная больница Новосибирского сельского района, поселок Краснообск), где был установлен диагноз иммунной тромбоцитопенической пурпуры. На фоне лечения кортикостероидами (дексаметазон 32 мг в/в капельно, 4 введения) число тромбоцитов повысилось до  $130 \times 10^9$ /л.

От поддерживающей терапии гормонами родители пациентки отказались. С октября 2010 г. по март 2011 г. больная никакого лечения не получала. При амбулаторных контрольных обследованиях в динамике количество тромбоцитов колебалось в пределах  $30–50 \times 10^9$ /л без признаков рецидива геморрагического синдрома. В этот период проявилась отчетливая тенденция к лейкопении с абсолютной нейтропенией (число лейкоцитов колебалось от 1,2 до  $2,8 \times 10^9$ /л).

В марте 2011 г. на фоне перенесенной ОРВИ, протекавшей с лихорадкой и кашлем, в общем клиническом анализе крови сохранялась анемия (гемоглобин 98 г/л), лейкопения (лейкоциты —  $1,2 \times 10^9$ /л), нейтропения (10%), относительный лимфоцитоз (81%), тромбоциты в мазках крови единичные. Имел место умеренно выраженный геморрагический синдром в виде петехиально-синячковых высыпаний на коже. Зафиксирован рецидив иммунной тромбоцитопении. Больная вновь госпитализирована в НЦРБ. При УЗИ впервые выявлены спленоме-

галия ( $S = 122 \text{ см}^2$ ) и множественное увеличение лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства до 13,9 мм в диаметре.

При КТ органов грудной клетки выявлены признаки интерстициальных инфильтративных очаговых изменений легочной ткани и множественное увеличение лимфоузлов до 12 мм.

При осмотре пациентки отмечено увеличение шейно-надключичных лимфоузлов справа до 1,5–2,0 см. Данных за гематологическую опухоль не получено. Было высказано предположение об инфекционном генезе заболевания. Проводилась массивная антибактериальная (линезолид, амикацин) и противогрибковая (флуконазол) терапия с незначительным эффектом в виде уменьшения слабости и исчезновения кашля.

В гемограмме от мая 2011 г. сохранялись изменения: гемоглобин — 96 г/л, лейкоциты —  $2,6 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения без геморрагического синдрома, СОЭ 5 мм/ч. От терапии кортикостероидами по настоянию родителей пациентка категорически отказалась и в мае — июне 2011 г. лечения не получала. В июне 2011 г. вновь возникли недомогание, субфебрильная лихорадка, усиление одышки, кашля. С диагнозом хронического бронхита больная амбулаторно принимала цефотаксим (5 дней) — без эффекта. При КТ органов грудной клетки (11.07.2011 г.) выявлены двусторонние очаговые изменения в легких, преимущественно в нижних отделах. Пациентка осмотрена фтизиатром — данных за туберкулез не выявлено.

В июле 2011 г. больная была госпитализирована в гематологическое отделение ГЦ. Проведена диагностическая стеральная пункция, трепанобиопсия и биопсия шейно-надключичного лимфоузла. В миелограмме обнаружено 12,5% мелких и 3,5% крупных атипичных лимфоидных элементов. Подобные клеточные элементы выявлены и в отпечатках трепанобиоптата (7,5%). На основании цитоморфологических данных высказано предположение о возможности Т-клеточной лимфомы неуточненной.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата лимфоузла показали картину реактивной гиперплазии фолликулов и паракортикальной зоны с Т-клеточной активацией. Кроме того, в трепанобиоптате выявлены признаки миелоидной пролиферации. Данные за опухолевое лимфопролиферативное заболевание не выявлены.

Пациентка получала дезинтоксикационную и симптоматическую терапию по показаниям. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. По настоянию родителей гистологические препараты проконсультированы в гематологической клинике г. Франкфурта (Германия) — подтвержден реактивный характер процесса в лимфоузле. Рекомендовано вирусологическое исследование. Проведено дообследование методом ПЦР: исключены герпетическая, цитомегаловирусная и Эпштейна—Барр инфекции.

До ноября 2011 г. больная к врачу не обращалась. Очередное ухудшение наступило в середине ноября. Вновь прогрессировала астенизация, отмечалась субфебрильная, а затем и фебрильная лихорадка по вечерам, дальнейшее увеличение надключичных лимфоузлов с двух сторон (в т. ч. в зоне биопсии). Появилась иктеричность склер. В гемограмме: эритроциты —  $1,8 \times 10^{12}$ /л,

гемоглобин — 60 г/л (49 г/л в динамике), ретикулоциты — 70 %, лейкоциты —  $2,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $70 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови: непрямая гипербилирубинемия до 41 ммоль/л, С-реактивный белок превышал норму в 3 раза. Выявлены признаки иммунного гемолиза (проба Кумбса +++). Исключен дефицит фолатов, наблюдалось небольшое снижение уровня железа сыворотки.

При осмотре в клинике отмечено увеличение селезенки до уровня пупка, пальпировались шейно-надключичные лимфоузлы до 3 см в диаметре плотноэластической консистенции. При КТ органов грудной клетки, проведенной в декабре 2011 г., были выявлены увеличение внутригрудных лимфоузлов до 5 см, интерстициальные инфильтративные очаговые изменения в легких. При КТ брюшной полости: множественное увеличение лимфоузлов до 13 см в диаметре (ворота селезенки), гепатоспленомегалия.

С диагнозом иммунной гемолитической анемии пациентке проведена кортикостероидная терапия (дексаметазон 24 мг в/в и преднизолон 30 мг внутрь). К середине декабря 2011 г. гемолиз купирован. Гемоглобин повысился с 49 до 120 г/л, несколько уменьшилась спленомегалия (селезенка + 10 см от края реберной дуги).

Выполнена повторная биопсия шейно-надключичного лимфоузла. Морфологическое и иммуногистохимическое заключения: атипичная гиперплазия ткани лимфоузла, данных за лимфому не получены.

Далее дифференциальный диагноз проводился с системными заболеваниями соединительной ткани. Неоднократно осуществлялся поиск LE-феномена (не выявлен), исследовались антитела к кардиолипину, ядерным антигенам, ревматоидный фактор (не обнаружены). М-градиент, определявшийся методом капиллярного электрофореза с иммунофиксацией, не выявлен. Отмечалась лишь поликлональная гипергаммаглобулинемия со значительным повышением иммуноглобулинов классов G и M. Методом иммуноблоттинга антигены, специфичные для аутоиммунных заболеваний, не обнаружены. Диагноз системного заболевания соединительной ткани был исключен.

После тщательного анализа и литературного поиска был предложен предварительный диагноз: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Проводилось молекулярно-генетическое исследование на наиболее частые варианты синдрома: ALPS-FAS и ALPS-Standard. Мутации TNFRSF6 в «горячих точках», где чаще всего описываются аномалии, обнаружены не были.

В лаборатории клиники НИИ иммунопатологии СО РАМН в крови пациентки методом проточной иммуноцитометрии выявлена субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8-. Клетки крови DNTC составили 35,6 % от общего числа лимфоцитов или 41 % от клеток CD3+.

Обнаруженные данные в совокупности с клинической картиной позволили обосновать установленный диагноз.

В соответствии с требованиями классификации National Institutes of Health (НИН) у пациентки выявлено два базовых и два вторичных дополнительных критерия ALPS.

Базовые:

1) хроническая (> 6 мес.) неинфекционная лимфаденопатия и спленомегалия;

2) повышение субпопуляции CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8- клеток DNTC значительно более 1,5 % от общего числа лимфоцитов и более 2,5 % от всех Т-лимфоцитов CD3+ при нормальном уровне лимфоцитов крови.

Дополнительные вторичные

1) аутоиммунные цитопении и поликлональная гипергаммаглобулинемия;

2) морфологические и иммуногистохимические данные биопсии лимфоузлов, соответствующие ALPS.

Все это позволило сформулировать окончательный клинический диагноз: вероятный аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, предварительный тип — ALPS-U.

В мае 2012 г. больная экстренно госпитализирована в гематологическую клинику с почечным кровотечением и рецидивом иммунной тромбоцитопенической пурпуры (в общем клиническом анализе крови тромбоциты единичные). В стационаре проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (Солу-Медрол) 1000 мг/сут в/в, 3 введения. Тромбоциты повысились до  $99 \times 10^9$ /л, геморрагический синдром купирован.

Ко времени окончания подготовки публикации у больной сохранялись множественные лимфоузлы в брюшной полости от 7 до 15 мм, при УЗИ площадь селезенки — 98 см<sup>2</sup>.

Собственный опыт, которым авторы постарались поделиться в данной статье, должен помочь гематологам в распознавании этого редкого и диагностически сложного синдрома.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jackson C.E., Puck J.M. Autoimmune lymphoproliferative syndrome, impaired apoptosis. *Curr. Opin. Pediatr.* 1999; 11(6): 521–7.
2. Fleisher T.A., Straus S.E., Bleesing J.J. et al. Genetic disorders lymphocyte apoptosis pathway involving FAS: autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2001; 1(6): 534–40.
3. Oren H., Ozkal S., Gulen H. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ann. Hematol.* 2002; 81(11): 651–3.
4. Sneller M.C., Wang J., Dale J.K. et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89(4): 1341–8.
5. Sneller M.C., Dale J.K., Straus S.E. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15(4): 417–21.
6. Straus S.E. et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130(7): 591–601.
7. Canale V.C., Smith C.H. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J. Paediatr.* 1967; 70: 899.
8. Sneller M.C., Straus S.E., Jaffe E.S. et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 334–41.
9. Watanabe-Fukunaga R., Brannan C.I., Copeland N.G. et al. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356(6367): 314–7.
10. Rieux-Laucat F., Le Deist F., Hivroz C. et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268(5215): 1347–9.
11. Rieux-Laucat F., Le Deist F., Fischer A. Autoimmunelymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ.* 2003; 10(1): 124–33.
12. Rao V.K., Oliveira J.B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118(22): 5741–51.
13. Lenardo M.J. Fas and the art of lymphocyte maintenance. *J. Exp. Med.* 1996; 183(3): 721–4.



14. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000.  
Royt A., Brostoff J., Meyl D. Immunologia [Immunology]. M.: Mir, 2000.
15. Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Иммунодефицитные состояния. Трудный пациент 2007; 2: 28–30.  
Shcherbina A.Yu., Prodeus A.P., Rumyantsev A.G. Immunodefitsitnyye sostoyaniya [Immunodeficiency states]. Difficult patient 2007; 2: 28–30.
16. Данилов И.П. Гематологические аспекты первичного иммунодефицита и аутоиммунных заболеваний. Мед. новости 2005; 4: 5–8.  
Danilov I.P. Hematologicheskiye aspekty pervichnogo immunodefitsita i autoimmunnykh zabolevaniy [Hematological aspects of primary immunodeficiency and autoimmune disorders]. Med. novosti 2005; 4: 5–8
17. Teachey D.T., Seif A.E., Grupp S.A. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Br. J. Haematol. 2010; 148(2): 205–16.
18. Teachey D.T. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. Curr. Opin. Pediatr. 2012; 24(1): 1–8.
19. Ries F., Ferster A., Rieux-Laucat F. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Case report and family history. Bull. Soc. Sci. Med. Grand Duche Luxemb. 2010; 2: 271–8.
20. Seif A.E., Manno C.S., Sheen C., Grupp S.A., Teachey D.T. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. Blood 2010; 115(11): 2142–5.
21. Madkaikar M., Mhatre S., Gupta M., Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. Eur. J. Haematol. 2011; 87(1): 1–9.
22. Turbyville J.C., Rao V.K. The autoimmune lymphoproliferative syndrome: A rare disorder providing clues about normal tolerance. Autoimmun. Rev. 2010; 488–93.
23. Kim Y.J., Dale J.K., Noel P., Brown M.R. et al. Eosinophilia is associated with a higher mortality rate among patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Am. J. Hematol. 2007; 82: 615–24.
24. Лисуков И.А., Ковынев И.Б., Лосева М.И. Изучение экспрессии дифференцировочных антигенов лимфопоэза на мембране мононуклеаров периферической крови при опухолевой прогрессии лимфосарком. Тер. арх. 1991; 7(63): 78–80.  
Lisukov I.A., Kovynev I.B., Loseva M.I. Izucheniye ekspressii differentsirovochnykh antigenov limfopoeza na membrane mononuklearov perifericheskoy krovi pri opukholevoy progressii limfosarkom [Studies of lymphopoiesis differentiation antigens expression on the membrane of peripheral blood mononuclear cells in lymphosarcoma tumor progression]. Ter. arkh. 1991; 7(63): 78–80.
25. Лисуков И.А., Ковынев И.Б., Лосева М.И. Экспрессия эритроидных дифференцировочных антигенов на мононуклеарных клетках периферической крови при опухолевой прогрессии неходжкинской злокачественной лимфомы. Гематол. и трансфузиол. 1991; 36(3): 9–10.  
Lisukov I.A., Kovynev I.B., Loseva M.I. Ekspressiya eritroidnykh differentsirovochnykh antigenov na mononuklearnyykh kletkah perefericheskoy krovi pri opukholevoy progressii nekhodzhhinskoy zlokachestvennoy limfomy [Expression of erythroid differentiation antigens on peripheral blood mononuclear cells in tumor progression of non-Hodgkin's malignant lymphoma]. Gematol. i transfuziol. 1991; 36(3): 9–10.
26. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Лосева М.И. Значение иммуноморфологических маркеров апоптоза при оценке опухолевой прогрессии лимфобластной неходжкинской лимфомы. Журн. клин. и экспер. мед. 2004; 1(2): 190–5.  
Kovynev I.B., Pospelova T.I., Loseva M.I. Znachenie immunomorfologicheskikh markerov apoptoza pri otsenke opukholevoy progressii limfoblastnoy nekhodzhhinskoy limfomy [Significance of immunomorphological markers of apoptosis in assessment of tumor progression of non-Hodgkin's lymphoblastic lymphoma]. Zhurn. klin. i eksper. med. 2004; 1(2): 190–5.
27. Oliveira J.B., Bleasing J.J., Dianzani U. et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood 2010; 116(14): 35–40.
28. Dowdell K.C., Niemela J.E., Price S. et al. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood 2010; 115(25): 5164–9.
29. Bleasing J.J., Brown M.R., Dale J.K. et al. TcR-alpha/beta(+) CD4(-) CD8(-) T cells in humans with the autoimmune lymphoproliferative syndrome express a novel CD45 isoform that is analogous to murine B220 and represents a marker of altered O-glycan biosynthesis. Clin. Immunol. 2001; 100: 314–24.
30. Straus S.E., Jaffe E.S., Puck J.M. et al. The development of lymphomas in families with autoimmunelymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. Blood 2001; 98: 194–200.
31. Strober W., Fuss I.J., Dale J.K. et al. Characteristic T helper 2 T cell cytokine abnormalities in autoimmune lymphoproliferative syndrome, a syndrome marked by defective apoptosis and humor autoimmunity. J. Immunol. 1997; 158(4): 1912–8.
32. Levy Y., Brouet J.C. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bc1-2 protein. J. Clin. Invest. 1994; 93(1): 424–8.
33. Li L., Krajewski S., Reed J.C., Choi Y.S. The apoptosis and proliferation of SAC-activated B cells by IL-10 are associated with changes in Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1 expression. J. Clin. Invest. 1994; 93424–8.
34. Cohen S.B., Crawley J.B., Kahan M.C. et al. Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2. Immunology 1997; 921–5.
35. Horwitz D.A., Gray J.D., Behrendsen S.C. et al. Decreased production of interleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1998; 41(5): 838–44.
36. Tanaka H., Nagai H., Maeda Y. Effect of anti-IL-4 and anti-IL-5 antibodies on allergy airway hyperresponsiveness in mice. Life Sci. 1994; 62: PL169–74.
37. Caminha I., Fleisher T.A., Hornung R.L. et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 946–9.
38. Behrmann I., Walczak H., Krammer P.H. Structure of the human APO-1 gene. Eur. J. Immunol. 1994; 24(12): 3057–62.
39. Infante A.J., Britton H.A., DeNapoli T. et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome due to a Fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. J. Pediatr. 1998; 133(5): 629–33.
40. Huang B., Eberstadt M., Olejniczak E.T. et al. NMR structure and mutagenesis of the Fas (APO-1/CD95) death domain. Nature 1996; 384(6610): 638–41.
41. Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E. et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. Cell 1995; 81(6): 935–46.
42. Drappa J., Vaishnav A.K., Sullivan K.E. et al. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. N. Engl. J. Med. 1996; 335(22): 1643–9.
43. Izeradjene K., Quemeneur L., Michallet M.C. et al. Mycophenolate mofetil interferes with interferon gamma production in T-cell activation models. Transplant. Proc. 2001; 33(3): 2110–1.
44. Teachey D.T., Greiner R., Seif A. et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Br. J. Haematol. 2009; 145(1): 101–6.
45. Hsieh A.C., Liu Yi., Edlind M.P. et al. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. Nature 2012; 485: 55–61.
46. Hartford C.M., Ratain M.J. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. Clin. Pharmacol. Ther. 2007; 82(4): 381–8.
47. Abdel-Karim I.A., Giles F.J. Mammalian target of rapamycin as a target in hematological malignancies. Curr. Probl. Cancer 2008; 32(4): 161–77.
48. Brown V.I., Fang J., Alcorn K. et al. Rapamycin is active against B-precursor leukemia in vitro and in vivo, an effect that is modulated by IL-7-mediated signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100(25): 15113–8.
49. Fernandez D., Bonilla E., Mirza N., Niland B., Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006; 54(9): 2983–8.
50. Bruyn G.A., Tate G., Caeiro F. et al.; RADD Study Group. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67(8): 1090–5.
51. Bobe P., Bonardelle D., Benihoud K. et al. Arsenic trioxide: A promising novel therapeutic agent for lymphoproliferative and autoimmune syndromes in MRL/lpr mice. Blood 2006; 108(13): 3967–75.
52. Dowdell K.C., Pesnick L., Hoffmann V. et al. Valproic acid (VPA), a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, diminishes lymphoproliferation in the Fas deficient MRL/lpr-/- murine model of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108: 2497.
53. Saouaf S.J., Li B., Zhang G., Shen Y. et al. Deacetylase inhibition increases regulatory T cell function and decreases incidence and severity of collagen-induced arthritis. Exp. Mol. Pathol. 2009; 87(2): 99–104.
54. Cooper N., Davies E.G., Thrasher A.J. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. Br. J. Haematol. 2009; 146(1): 120–2.
55. Rao V.K., Price S., Perkins K. et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr. Blood Cancer 2009; 52(7): 847–52.
56. Bleasing J.J., Straus S.E., Fleisher T.A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. Pediatr. Clin. N. Am. 2000; 47(6): 1291–310.
57. Cohen J.M., Sebire N.J., Harvey J. et al. Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation. Blood 2007; 110(6): 2209–14.
58. Kahwash S.B., Fung B., Savelli S. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): a case with congenital onset. Pediatr. Dev. Pathol. 2007; 10(4): 315–9.