

Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена

Логвиненко О.А., Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Родионова Е.Б., Александрова Е.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко; oksanalogw@yandex.ru

Contact: Oksana Logvinenko; oksanalogw@yandex.ru

Поступила 06.05.14

Данные об эффективности ритуксимаба (РТМ) при системных проявлениях болезни Шегрена (БШ) ограничиваются единичными исследованиями.

Цель — оценить эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ.

Материал и методы. Терапия РТМ проведена 24 больным с системными проявлениями БШ. Средняя доза индукционного курса РТМ составляла $2 \pm 0,3$ г. У 9 больных была монотерапия РТМ, у 15 — комбинация с циклофосфаном. Полный клинический ответ определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до лечения, частичный клинический ответ — как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Полный иммунологический ответ означал нормализацию изначально низкого уровня С4, исчезновение криоглобулинемии и моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или их легких цепей в моче, частичный иммунологический ответ — нормализацию и/или исчезновение более чем половины исходных признаков. Остальные случаи рассматривались как отсутствие ответа на лечение. Рецидивом считалось повторное появление по крайней мере одного признака, имевшегося до лечения, в течение 3 мес наблюдения и более.

Результаты. К 3-му месяцу после терапии РТМ клинический полный и частичный ответ наблюдался в 71,4% (15 из 21) и 19% (4 из 21) случаев соответственно. Полный или частичный иммунологический ответ был получен у 50% (10 из 20) и 25% (5 из 20) пациентов. К 6-му месяцу клинический и иммунологический рецидив был отмечен у 25% (5 из 20) и 33% (6 из 18) больных соответственно. Наблюдалось уменьшение медианы ESSDAI с 8 [7; 10] (медиана [25-й; 75-й перцентили]) до 3 [2; 4] к 3–6-му месяцу ($p < 0,001$). Медиана сывороточной концентрации BAFF у 9 больных после терапии РТМ снизилась с 1,71 [0,66; 2,73] до 0,68 [0,62; 2,58] нг/мл; в норме $< 0,8$ нг/мл.

Выводы. РТМ обладает хорошей эффективностью при лечении системных форм БШ.

Ключевые слова: ритуксимаб; болезнь Шегрена; криоглобулинемический васкулит.

Для ссылки: Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Сафонова ТН и др. Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):615–623.

USE OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

Logvinenko O.A., Vasilyev V.I., Safonova T.N., Rodionova E.B., Aleksandrova E.N.

The data on the efficacy of rituximab (RTM) in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome (PSS) are limited by single trials.

Objective: to evaluate the efficacy of RTM in patients with the systemic manifestations of PSS.

Subjects and methods. RTM therapy was performed in 24 patients with the systemic manifestations of PSS. The mean dose of a RTM for induction therapy cycle was 2 ± 0.3 g. Nine patients received RTM monotherapy and 12 were treated with RTM in combination with cyclophosphan. A complete clinical response was defined as complete disappearance of pre-treatment clinical manifestations; a partial one was interpreted as more than 50% improvements in some signs or cessation of half of the existing signs. A complete immunological response implied normalization of a low baseline C4 level, disappearance of cryoglobulinemia and monoclonal immunoglobulins in serum and/or their light chains in urine; a partial one meant normalization or cessation of more than half of the initial signs. The remaining cases were regarded as no treatment response. A recurrence was considered to be the reoccurrence of at least one pre-treatment sign during a 3-month or more follow-up.

Results. At 3 months after RTM therapy, a complete or partial clinical response was observed in 71.4% (15/21) and 19% (4/21) of cases, respectively. A complete or partial immunological response was obtained in 50% (10/20) and 25% (5/20) of the patients, respectively. At 6 months, a clinical and immunological recurrence was noted in 25% (5/20) and 33% (6/18) of the patients, respectively. There was a reduction in median ESSDAI from 8 (7–10) (median, 25th and 75th percentiles) to 3 (2–4) at 3–6 months ($p < 0.001$). After RTM therapy, medium serum BAFF concentrations in 9 patients decreased from 1.71 (0.66–2.73) to 0.68 (0.62–2.58) ng/ml (normal value < 0.8 ng/ml).

Conclusion. RTM shows good efficacy in treating systemic forms of PSS.

Key words: rituximab; primary Sjogren's syndrome; cryoglobulinemic vasculitis.

Reference: Logvinenko OA, Vasilyev VI, Safonova TN, et al. Use of rituximab in patients with systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):615–623.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-615-623>

Системные проявления встречаются у подавляющего большинства пациентов с болезнью Шегрена (БШ), однако далеко не все из них подлежат активному лечению. Обязательной патогенетической терапии требуют такие прогностически неблагоприятные проявления БШ, как криоглобулинемиче-

ский васкулит и гломерулонефрит [1]. Смешанная моноклональная криоглобулинемия, приводящая к развитию гломерулонефрита, пурпуры, язвенно-некротического поражения кожи (часто обширного и длительно не заживающего), облитерирующего эндартериита, вторичного дефицита поликлональных

иммуноглобулинов с увеличением частоты инфекционных осложнений, является показанием к применению интенсивной терапии при БШ.

Эффективность существующих в настоящее время методов лечения системных форм БШ не доказана. И традиционные препараты, такие как глюкокортикоиды (ГК), циклофосфан (ЦФ), и относительно недавно ис-

пользуемый ритуксимаб (РТМ) в контролируемых исследованиях при БШ не изучались. Эффективность оценивается по результатам неконтролируемых исследований, описаниям отдельных случаев из реальной клинической практики.

Публикации по эффективности РТМ при системных проявлениях БШ единичны. Это результаты одного ретроспективного многоцентрового французского исследования и двух национальных регистров аутоиммунных заболеваний, французского и испанского [2–4]. И даже в самом крупном французском регистре, включающем 74 пациента с системными проявлениями БШ, имеется всего 8 больных с криоглобулинемическим васкулитом [4]. Об эффективности РТМ при гломерулонефрите у больных БШ известно еще меньше – описано всего три случая в европейских многоцентровых исследованиях [3, 5].

Настоящее исследование проводилось с целью оценки эффективности терапии РТМ системных проявлений БШ.

Материал и методы

Терапия РТМ проведена 24 больным (23 женщины и один мужчина) с системными проявлениями БШ: 22 больным с васкулитом: криоглобулинемическим (n=21) и без криоглобулинемии (n=1), а также двух с гломерулонефритом. Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности наблюдения составили 30,5 [8; 53,5] мес (табл. 1). Все больные соответствовали отечественным и международным критериям диагноза БШ [6, 7]. Общая активность заболевания определялась индексом ESSDAI (Индекс активности БШ Европейской антиревматической лиги – EULAR) [8]. Диагноз гломерулонефрита во всех случаях верифицировался гистологически (одна биопсия почки оказалась технически неудачной, тип гломерулонефрита определить не удалось) в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У пациентов с клиническими признаками поражения периферической нервной системы наличие и тип полинейропатии подтверждались методом электронейрографии. Смешанная моноклональная криоглобулинемия диагностирована в 18 случаях, смешанная поликлональная криоглобулинемия – в 3. У 5 больных на фоне моноклональной секреции иммуноглобулинов в сыворотке крови и их легких цепей в моче наблюдался вторичный дефицит поликлональных IgG и у одного больного – IgG и IgA.

Имунологическая диагностика осуществлялась в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Качественное определение криоглобулинов проводилось в капиллярах после инкубации при температуре +4 °С в течение 7 дней. Уровень В-лимфоцитов в периферической крови оценивался методом проточной цитофлуориметрии, уровень ВАFF в сыворотке – с помощью иммуноферментного анализа (коммерческий набор Bender MedSystems, Австрия). Для количественного определения сывороточных иммуноглобулинов использовался метод радиальной иммунодиффузии (лаборатория гуморального иммунитета ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России). Для выявления и типирования моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей проводилось иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, включающее электрофорез в геле агарозы сыворотки крови и концентрированной

Таблица 1 Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы*	57,9±11,2
Длительность БШ, годы**	10,7 [7; 22]
ESSDAI**	8 [7; 10]
Сиалометрия, мл*	0±0,8
Тест Ширмера, мм**	OD 4 [2; 12], OS 5 [2; 10]
Время разрыва «сухих пятен» на роговице, с*	7,9±3,4
Увеличение ОУЖ, п (%)	5 (21,7)
Увеличение слезных желез, п (%)	2 (8,7)
Артриты, п (%)	2 (8,7)
Кожный васкулит, п (%)	22 (91,7)
В том числе:	
– криоглобулинемическая пурпура	18 (75)
– пурпура	1 (4,3)
– язвенно-некротическое поражение	2 (8,7)
– эритематозно-сквамозное поражение	1 (4,3)
Гломерулонефрит, п (%)	11 (47,8)
В том числе:	
– мезангиопролиферативный	1 (4,3)
– очаговый мембранопролиферативный	5 (21,7)
– диффузный мембранопролиферативный	4 (17,4)
– неуточненный	1 (4,3)
Полинейропатия, п (%)	13 (54,2)
В том числе:	
– сенсорная	4 (17,4)
– сенсорно-моторная	8 (33,3)
– моторная	1 (4,3)
Лейкопения, п (%)	8 (34,8)
СОЭ, мм/ч**	17 [15; 36]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1)**	15 [11; 19]
РФ, МЕ/мл (норма <15)**	143 [81; 701]
АНФ (Her2, ≥1/160), п (%)	23 (95,8)
Анти-Ro- и анти-La-антитела, п (%)	11/23 [#] (47,8)
Анти-Ro-антитела, п (%)	9/23 [#] (39,1)
Низкий уровень С4, п (%)	11/18 [#] (61,1)
Криоглобулины, п (%)	21 (87,5)
Моноклональные иммуноглобулины в сыворотке крови/моче, п (%)	18 (75)
	[Mκ+BJκ-9, Mκ-9]
Уровень иммуноглобулинов, МЕ/мл**:	
– IgG (норма 95–235)	145 [87; 213]
– IgA (норма 55–250)	244 [130; 307]
– IgM (норма 60–405)	280 [119; 504]
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, п (%)	6 (26,1)
Лимфоциты в крови, %**:	
CD19+ В-лимфоциты (норма 6–19)	4,7[2,1; 13,6]
CD3+ Т-лимфоциты (норма 55–83)	77,5 [69,4; 86,1]
CD8+ Т-лимфоциты (норма 10–39)	41,9 [27,7; 46,7]
CD4+ Т-лимфоциты (норма 28–57)	35,1 [26,5; 47,6]

Примечание. * – M±m; ** – Me [25-й; 75-й перцентили]; # – число обследованных больных. РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор.

мочи с последующей денситометрией электрофорограмм, иммунофиксацию с моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям иммуноглобулинов (лаборатория гуморального иммунитета ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России).

РТМ назначался по 500 мг внутривенно капельно еженедельно или один раз в 2 нед в комбинации с 1000 мг ЦФ, который вводился внутривенно капельно на следующий день после каждой инфузии РТМ. Премедикация проводилась 500 мг метипреда внутривенно капельно. Средняя доза индукционного курса РТМ составляла $2 \pm 0,3$ г. У 9 больных была проведена монотерапия РТМ, у 15 – в комбинации с ЦФ. Медиана курсовой дозы ЦФ составила 4 [2; 4]. При обострении заболевания повторные курсы РТМ, с медианой интервала после индукционного курса 12,9 [6; 14] мес, проводились 5 больным (один курс – троим, два курса – одному, три курса – одному). 18 из 24 пациентов наблюдались более 6 мес после индукционного курса РТМ (медиана длительности наблюдения 38,5 [24; 60] мес). Больные получали следующее лечение: поддерживающую терапию РТМ (семеро, в том числе повторные курсы РТМ – двое), поддерживающую терапию ЦФ (10 больных, в том числе повторные курсы РТМ – двое), повторный курс РТМ ($n=1$).

До назначения РТМ предшествующее лечение получали 54,2% (13 из 24) больных: цитостатические препараты (ЦФ – 5 пациентов, лейкеран – 4, флударабин – 1), ГК (преднизолон 40 мг/сут – 1 больной). Семи пациентам проводилась интенсивная терапия (плазмаферез и пульс-терапия ГК и ЦФ), 5 из них – на фоне приема цитостатических препаратов. Медиана длительности цитостатического лечения составила 5 [4; 15] лет. У 4 больных цитостатические препараты пришлось отменить из-за неблагоприятных реакций: панцитопения ($n=1$), тромбоцитопения ($n=1$), лейкопения ($n=1$), гепатотоксичность ($n=1$). Предшествующее лечение у 12 больных с криоглобулинемическим васкулитом не было эффективным: продолжала рецидивировать пурпура, сохранялись криоглобулинемия и моноклональная секреция иммуноглобулинов в сыворотке крови. Только одна пациентка на фоне лечения флударабином имела полную клинико-лабораторную ремиссию в течение 2 лет.

Ответ на терапию оценивался через 3, 6, 12 мес после окончания индукционного курса РТМ, а также в конце наблюдения. Клинический ответ на лечение оценивали по основным признакам: кожный васкулит (уменьшение/исчезновение пурпуры и язв), гломерулонефрит (уменьшение/исчезновение эритроцитурии, суточной протеинурии). Клинический полный ответ (ПО) определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до лечения, клинический частичный ответ (ЧО) – как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Сохраняющаяся после лечения сенсорная или сенсорно-моторная полинейропатия, клинически проявляющаяся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным, не исключала достижения ПО. Такие случаи рассматривались как «практически полный» клинический ответ. Иммунологический ПО означал нормализацию изначально низкого уровня С4, исчезновение криоглобулинемии и моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или их легких цепей в моче, иммунологический ЧО – нормализацию и/или исчезновение более чем половины исходных признаков. Ос-

тальные случаи рассматривались как отсутствие ответа на лечение (нет ответа – НО). Рецидивом считалось повторное появление по крайней мере одного признака, имевшегося до лечения, в течение 3 мес наблюдения и более.

Под полной ремиссией подразумевалось отсутствие клинико-иммунологических признаков активности заболевания в течение 3 мес и более на фоне поддерживающей терапии (ЦФ, РТМ) или без нее, с индексом ESSDAI, равным 0, под «практически полной» ремиссией – сохраняющаяся только полинейропатия, с индексом ESSDAI ≤ 2 баллов. Частичная ремиссия определялась как частичная клинико-иммунологическая активность заболевания в течение 3 мес и более (наличие клинического и/или иммунологического ЧО или клинического ПО и иммунологического НО/рецидива), со снижением индекса ESSDAI более чем на 3 балла.

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики, непараметрические методы сравнения двух зависимых и независимых групп (критерии Уилкоксона и Манна–Уитни), сравнение относительных частот внутри одной группы и в двух группах (использовался одно- и двусторонний критерий статистической значимости). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты

Кожный васкулит ($n=22$). К 3-му месяцу после индукционного курса РТМ у всех (100%) больных исчезли кожные проявления васкулита. К 6-му месяцу клинический ПО сохранялся у 63,2% (12 из 19) больных, из которых 41,7% получали монотерапию РТМ и 58,3% – комбинированную терапию РТМ и ЦФ. Рецидив криоглобулинемической пурпуры наблюдался у 36,8% (7 из 19), причем у 2 из них – с образованием язв. Моно- и комбинированная терапия РТМ с ЦФ проводилась у 42,9 и 44,4% больных, имеющих рецидив, соответственно. Таким образом, результаты индукционного курса монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ у больных с кожными проявлениями васкулита существенно не различались.

Повторные курсы РТМ (1–3 курса) проведены 4 больным с криоглобулинемической пурпурой, у всех был получен ПО к 3–6-му месяцу наблюдения, однако в дальнейшем, на 10-м и 12-м месяцах, отмечался рецидив на фоне поддерживающей терапии ЦФ.

Гломерулонефрит ($n=11$). Ответ на терапию РТМ у больных БШ, имеющих гломерулонефрит, отражен в табл. 2. Типы гломерулонефрита у пролеченных больных были следующими: мезангиопролиферативный (№4), очаговый мембранопротрофиеративный (№1, 5, 7, 9, 10), диффузный мембранопротрофиеративный (№2, 3, 8, 11), неуточненный (№6). Медиана длительности гломерулонефрита составляла 12 [5; 24] мес. Нефротический синдром был у двух больных (№3 и 5), хроническая почечная недостаточность – в двух случаях (№2 и 5). У больной №5 был достигнут ПО с регрессом хронической почечной недостаточности (ХПН), у больной №2 к концу наблюдения при ПО сохранялись признаки ХПН (сывороточный креатинин 129 мкмоль/л). У больной №3, имевшей диффузный мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, комбинированная терапия РТМ и ЦФ была неэффективной. Наблюдалось прогрессирование (суточная протеинурия выросла с 3,6 до 9 г, эритроцитурия – с 26 700 до 33 500 в 1 мл,

Таблица 2 Динамика гломерулонефрита у больных БШ на фоне терапии РТМ

Пациент, № п/п	Первый курс	3-й месяц	6-й месяц	Конец наблюдения	Терапия после индукционного курса	Длительность наблюдения, мес
1	РТМ 2 г + ЦФ 2 г	ЧО	ПО	ПО	Второй курс РТМ 2 г	24
2	РТМ 2 г + ЦФ 3 г	НО	НО	ПО	ЦФ+селлсепт	38
3	РТМ 2,5 г + ЦФ 2,6 г	НО	–	–	–	1
4	РТМ 2 г + ЦФ 1 г	–	ПО	ПО	РТМ поддержка (суммарно 2 г)	48
5	РТМ 2 г + ЦФ 5 г	ЧО	ПО	ПО	ЦФ	39
6	РТМ 1 г + ЦФ 1 г	ПО	Рецидив	ПО	Второй курс РТМ 1 г + ЦФ 2 г, третий курс – РТМ 0,5 г + ЦФ 1 г, четвертый курс – РТМ 1 г, затем РТМ поддержка (суммарно 2 г)	74
7	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	ПО	Рецидив	–	ЦФ	6
8	РТМ 2,5 г + ЦФ 4 г	ПО	ПО	ПО	ЦФ	59
9	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	–	–	ЧО	ЦФ	22
10	РТМ 2 г + ЦФ 1 г	НО	ЧО	ЧО	Селлсепт	24
11	РТМ 2 г + ЦФ 4 г	ПО	ПО, рецидив через 16 мес	ПО	ЦФ, второй курс РТМ 2 г + ЦФ 4 г	30
Итого:						
ПО		4/9 (44,4%)	5/9 (55,6%)	7/9 (77,8%)		
ЧО		2/9 (22,2%)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)		
НО		3/9 (33,3%)	1/9 (11,1%)	–		
Рецидив		–	2/9 (22,2%)	–		

цилиндрурия с 2 до 35 в 1 мл) с летальным исходом. Длительность течения гломерулонефрита у этой больной с БШ с поликлональным криоглобулинемическим васкулитом составляла 156 мес, за период болезни дважды отмечалось обострение, которое удавалось полностью купировать с помощью ГК и ЦФ. При настоящем рецидиве терапия РТМ в суммарной дозе 2,5 г, ЦФ 2,6 г и метипредом 20 г внутривенно капельно оказалась безуспешной, и больная погибла от осложнений заболевания и лечения (анасарка, панцитопения, двусторонняя пневмония, псевдомембранозный колит, глюкокортикоидный сахарный диабет). У больной №11 рецидив гломерулонефрита произошел через 16 мес после первого курса на фоне поддерживающей терапии ЦФ, в связи с чем проводился повторный курс РТМ и ЦФ и к концу наблюдения был достигнут ПО. Медиана длительности наблюдения 9 больных, наблюдавшихся >6 мес, составила 30 [22; 48] мес. У 2 из 4 больных, которые к 6–16-му месяцу после первого курса не имели ответа (n=1), имели ЧО (n=1) или рецидив (n=2), при проведении повторных курсов РТМ и ЦФ был достигнут ПО.

В табл. 3 суммирована клиническая эффективность терапии РТМ у больных БШ. К 6-му месяцу наблюдения более половины больных с васкулитом и гломерулонефритом имели ПО (61,1 и 55,6% соответственно). Клинический ответ индукционного и повторного курсов РТМ был подобным.

Изменение активности БШ по индексу ESSDAI и лабораторных параметров на фоне терапии РТМ представлено в табл. 4. Значимое уменьшение активности БШ по ESSDAI в сравнении с исходным значением отмечено к 3–6-му месяцу после индукционного курса РТМ, а также к концу наблюдения (p<0,001; рис. 1). Динамика ESSDAI на фоне монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ существенно не различалась.

В результате лечения значительно снизилась концентрация РФ. Достигнутое к 3–6-му месяцу значимое уменьшение количества гамма-глобулинов (от исходно нормального уровня) и иммуноглобулинов всех классов сохранялось до конца наблюдения, причем медианы уровней как гамма-глобулинов, так и иммуноглобулинов после лечения не опускались ниже нормальных значений. На фоне лечения содержание антиядерных антител к Ro и La существенно не менялось. После первого курса РТМ низкий уровень С4 сохранялся, однако он нормализовался к концу наблюдения. До терапии относительное количество В-лимфоцитов в периферической крови у больных БШ было снижено, соотношение Т-клеток – не изменено. В-лимфоциты в периферической крови не определялись в течение 3 мес, появлялись к 6-му месяцу и восстанавливались к 12-му месяцу после лечения РТМ. Количество CD3-, CD4-, CD8-позитивных клеток на фоне терапии не изменялось.

Таблица 3 Клиническая эффективность терапии РТМ у больных БШ, n (%)

Признак	Через 3 мес	Через 6 мес	Конец наблюдения
Кожный васкулит (n=22):			
ПО	21 (100)	12 из 19 (63,2)	19 из 22 (86,4)
рецидив		7 из 19 (36,8)	3 из 22 (13,6)
Гломерулонефрит (n=11):			
ПО	4 из 9 (44,4)	5 из 9 (55,6)	7 из 11 (63,6)
ЧО	2 из 9 (22,2)	1 из 9 (11,1)	3 из 11 (27,3)
НО	3 из 9 (33,3)	1 из 9 (11,1)	1 из 11 (9,1)
рецидив	–	2 из 9 (22,2)	–

Таблица 4 Динамика активности БШ и лабораторных признаков на фоне терапии РТМ

Признак	До лечения (n=24)	Через 3 мес (n=21)*	Через 6 мес (n=20)	Через 12 мес (n=7)	Конец наблюдения (n=24)
ESSDAI	8 [7; 10]	3 [2; 4]	3 [2; 5]	2 [2; 5]	2 [2; 4,5]
РФ, МЕ/мл (норма <15)	139 [63; 621]	33 [16; 106]	63 [9; 132]	22 [11; 41]	23 [9; 191]
Анти-Ro, Ед/мл (норма <25)	200 [63; 200]	200 [41; 200]	200 [187; 200]	200 [200; 200]	200 [126; 200]
Анти-La, Ед/мл (норма <25)	21 [7,2; 153]	16 [4,4; 181]	17,1 [4,3; 92]	40 [7,5; 100]	40 [4,8; 165]
С4, г/л (норма 0,1–0,4)	0,06 [0,03; 0,1]	0,06 [0,05; 0,11]	0,08 [0,04; 0,2]	0,12 [0,01; 0,02]	0,18 [0,02; 0,19]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1)	14,8 [10,7; 18,8]	11,1 [9,5; 13,4]	11,7 [9,1; 15]	12,4 [11,6; 16]	11,8 [9,1; 14,7]
IgG, МЕ/мл (норма 95–235)	145 [96; 208]	113 [74; 168]	119 [86; 146]	135 [86; 204]	110 [90; 135]
IgA, МЕ/мл (норма 55–250)	215 [122; 287]	148 [79; 241]	183 [73; 225]	164 [93; 209]	128 [93; 209]
IgM, МЕ/мл (норма 60–405)	292 [167; 460]	153 [50; 220]	213 [79; 273]	102 [38; 250]	139 [83; 262]
CD3+ клетки, % (норма 55–83)	77,5 [69,4; 86,1]	82,5 [79,3; 89,5]	84,2 [78,5; 85,9]	85,8 [77,4; 88,9]	85,6 [75,4; 87,4]
CD8+ клетки, % (норма 10–39)	41,9 [27,7; 46,7]	42,9 [30,8; 52,3]	43,1 [37,8; 50,3]	49,7 [48,3; 53,5]	37,4 [27,3; 49,2]
CD4+ клетки, % (норма 28–57)	35,1 [26,5; 47,6]	37,7 [29,9; 55,4]	38,5 [27; 44,1]	34,4 [24,4; 38,8]	44,1 [24,4; 47,1]
CD19+ клетки, % (норма 6–19)	4,7 [2,1; 13,6]	0 [0; 0,1]	1 [0; 3,3]	5,9 [1,7; 7]	1,3 [0,1; 7]
Криоглобулины, п (%)	21 (100)	5/19* (26,3)	8/17* (47,1)	3/6* (50)	5/16* (31,3)
Моноклональные иммуноглобулины, п (%)	18 (100)	7/17* (41,2)	11/15* (73,3)	3/6* (50)	5/14* (35,7)
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, п (%)	6/24* (25)	11/21* (52,4)	8/20* (40)	3/7* (42,9)	7/19* (36,8)

Примечание. * – количество оцененных пациентов. Данные в таблице представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное.

К 3-му месяцу после курса РТМ криоглобулины и моноклональные иммуноглобулины исчезали у 73,6 и 58,8% больных соответственно, при этом к 6-му месяцу наблюдения рецидив криоглобулинемии возникал в 20,7% и моноклональной секреции иммуноглобулинов – в 32,1% случаев (p=0,039). К концу наблюдения 68,7% пациентов не имели криоглобулинемии и 64,3% – моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови.

До лечения дефицит поликлональных иммуноглобулинов выявлен у 1/4 больных, через 3 мес после лечения РТМ он отмечался у половины пациентов (p=0,033). К 6-му месяцу и концу наблюдения число больных, имеющих недостаточные уровни поликлональных иммуноглобулинов, было несколько больше исходного (40 и 36,8% соответственно), однако эти различия недостоверны. На рис. 2 отражена динамика изначально дефицитных уровней IgG после индукционного курса РТМ у 5 больных БШ (шестая пациентка, имеющая дефицит IgG до начала терапии, погибла сразу после курса РТМ в связи с неэффективностью лечения). На фоне терапии РТМ отмечалась тенденция к нарастанию уровня IgG, однако эта динамика не достигала статистической достоверности.

Повторные курсы РТМ были проведены 5 больным. Динамика индекса ESSDAI и лабораторных параметров после индукционного и повторного курсов существенно не различалась. Медиана ESSDAI снижалась с 8 [5; 8] до 2 [2; 4], медиана уровня гамма-глобулинов – с 11,6 [9,4; 14,7] до 8,3 [7,8; 9,5] % и медиана РФ – с 164 [66; 204] до 107 [97; 200] МЕ/мл. Содержание IgG и IgA не менялось, уровень С4 оставался низким. Фиксировалась деплеция В-лимфоцитов. После повторного курса РТМ криоглобулины и моноклональные иммуноглобулины не определялись у 40% (2 из 5) больных, дефицит поликлональных иммуноглобулинов сохранялся у двух и вновь появлялся у одного больного.

К 3-му месяцу после индукционного курса РТМ клинический ПО достигнут у 71,4% больных, у 47,6% из них эффект расценивался как «практически полный» –

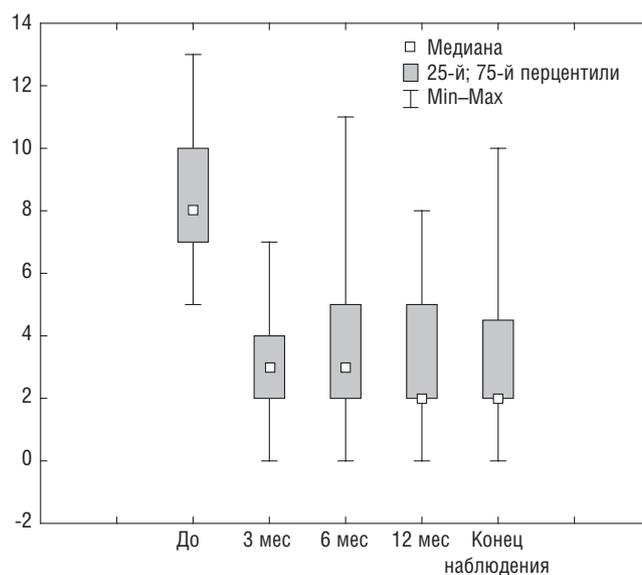


Рис. 1. Динамика ESSDAI на фоне лечения РТМ у больных с системными проявлениями БШ

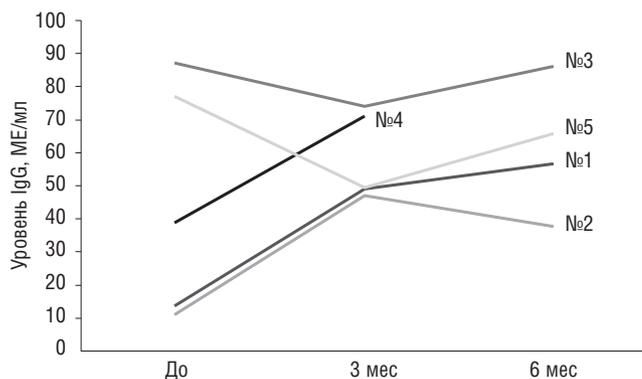


Рис. 2. Динамика изначально дефицитных уровней IgG после курса РТМ у 5 больных (№1–5). Норма IgG 95–235 МЕ/мл

Таблица 5 Клиническая и иммунологическая эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ, n (%)

Ответ	3 мес наблюдения		6 мес наблюдения		Конец наблюдения	
	клинически	иммунологически	клинически	иммунологически	клинически	иммунологически
ПО	5 (23,8)	10 (50)	5 (25)	5 (27,8)	6 (25)	10 (45,5)
Практически ПО*	10 (47,6)	–	7 (35)	–	11 (45,8)	–
ЧО	4 (19)	5 (25)	2 (10)	2 (11,1)	2 (8,3)	4 (18,2)
НО	2 (9,5)	5 (25)	1 (5)	5 (27,8)	2 (8,3)	6 (27,3)
Рецидив	–	–	5 (25)	6 (33,3)	3 (12,5)	2 (9,1)

Примечание. * – «практически полный» клинический ответ – наличие только сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии, клинически проявляющейся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным.

наличие только сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии, клинически проявляющейся парестезиями, не доставляющими существенного беспокойства больным (табл. 5). Был один летальный исход из-за отсутствия эффективности лечения. К 6-му месяцу рецидив клинической симптоматики наблюдался у 1/4 пациентов, а к концу наблюдения частота клинического ПО, включая «практически полный» ответ, составляла 70,8%. Иммунологический ПО к 3-му месяцу после индукционного курса РТМ отмечался у половины пациентов, к 6-му месяцу у 1/3 был рецидив (появление криоглобулинемии и/или моноклональных иммуноглобулинов, снижение уровня С4), а к концу наблюдения иммунологический ПО был достигнут в 45,5% случаев.

Относительно всего заболевания в целом, полная и «практически полная» ремиссия к 3-му месяцу наблюдения после индукционного курса РТМ была достигнута у 42,9% больных, а к концу наблюдения – у 45,9% (табл. 6). Медиана длительности ремиссии составляла 33 [13; 48] мес. Частота полной и частичной ремиссии была 90,5% к 3-му месяцу и 79,2% к концу наблюдения. Медиана длительности ремиссии – 22 [13; 40] мес.

После индукционного курса РТМ полная ремиссия наблюдалась у 9 из 21 (42,9%) больного с криоглобулинемическим васкулитом. У 6 из них она была «практически полной». Частичная ремиссия достигнута у 10 (47,6%), и в 2 (9,5%) случаях ответ отсутствовал. К концу наблюдения частота полной ремиссии осталась прежней; медиана длительности ремиссии – 33 [13; 48] мес. В 3 (14,3%) случаях развился рецидив криоглобулинемического васкулита.

Сывороточный уровень ВАФФ оценивался у 9 пациентов. Медиана концентрации ВАФФ до лечения была 1,71 [0,66; 2,73] нг/мл, через 3 мес после индукционного курса РТМ – 0,68 [0,62; 2,58] нг/мл (норма < 0,8 нг/мл). Пять из 9 пациентов имели высокий исходный уровень ВАФФ. Медиана уровня ВАФФ до лечения у них составляла 2,73 [2,66; 2,74] нг/мл, через 3 мес после лечения – 0,76 [0,68; 2,58] нг/мл. Во второй группе пациентов уровень ВАФФ остался низким: его медиана до введения РТМ – 0,64

[0,32; 0,73] нг/мл, через 3 мес после введения – 0,65 [0,62; 1,82] нг/мл (рис. 3).

Неблагоприятные реакции. Мягкие инфузионные реакции были у 2 больных, обострение криоглобулинемической пурпуры на 3–4-й день после инфузии РТМ – у 2, панцитопения – у 1, пневмония – у 3, бронхит – у 1, острое респираторное заболевание – у 1, пневмония, herpes labialis, панцитопения – у 1. Цитопении (8,3%; 2 из 24) и инфекционные осложнения (25%; 6 из 24) наблюдались только у больных, леченных РТМ в комбинации с ЦФ.

Сравнительная характеристика пациентов с инфекционными осложнениями и без таковых после индукционного курса РТМ показана в табл. 7. Комбинированную терапию РТМ и ЦФ получали все 6 пациентов с инфекциями, а также 9 пациентов без инфекций. Пациенты с инфекциями и без них получили одинаковые курсовые дозы РТМ и ЦФ. Однако больные с инфекциями имели более низкий уровень гамма-глобулинов и IgG после индукционного курса РТМ и ЦФ. Уровень IgG был меньше нижней границы нормы (74 МЕ/мл). При наличии дефицита IgG вероятность развития инфекционных осложнений в 1,7 раза выше, чем при его отсутствии.

Обсуждение

На сегодняшний день для лечения системных проявлений БШ используются ГК, цитостатические препараты (в основном ЦФ) и в последние годы – РТМ. Основанием для их применения являются результаты неконтролируемых исследований, клинических наблюдений, мнение экспертов (уровень доказательности С и D). Контролируемые исследования отсутствуют. Это обусловлено прежде всего невысокой частотой развития системных проявлений, требующих активного лечения. Например, частота криоглобулинемического васкулита при БШ колеблется, по разным данным, от 4 до 16%, а частота гломерулонефрита составляет 2–3,6% [9–12]. Это существенно затрудняет набор однородной группы пациентов для проведения рандомизированных контролируемых ис-

Таблица 6 Эффективность РТМ у больных с системными проявлениями БШ, n (%)

Ответ	3 мес наблюдения	6 мес наблюдения	Конец наблюдения
Полная ремиссия	3 (14,3)	2 (10)	4 (16,7)
«Практически полная» ремиссия	6 (28,6)	3 (15)	7 (29,2)
Частичная ремиссия	10 (47,6)	9 (45)	8 (33,3)
Нет ответа	2 (9,5)	1 (5)	2 (8,3)
Рецидив	–	5 (25)	3 (12,5)

следований. Даже в создаваемых национальных регистрах, где аккумулируется большое количество пациентов, не удастся собрать достаточное число больных с однородными системными проявлениями БШ. Так, максимальное количество пациентов с БШ, получавших РТМ, имеется во французском регистре – 78 человек [4]. Однако криоглобулинемический васкулит был всего у 8 (10%) из них, а имеющееся у 6 (7,7%) пациентов поражение почек представлено интерстициальным нефритом и канальцевым ацидозом. В настоящее время мы имеем самое крупное проспективное исследование 24 больных с системными проявлениями БШ, получавших РТМ в одном центре. При этом нам удалось собрать и пролечить РТМ наибольшее из всех имеющихся исследований [3, 4, 13] количество больных с васкулитом – криоглобулинемическим (n=21), без криоглобулинемии (n=1), а также с гломерулонефритом (n=11).

Проблема разработки терапии системных проявлений БШ заключается также в отсутствии критериев оценки эффективности. Об эффективности РТМ судят либо на основании мнения врачей реальной клинической практики, как это делается в национальных регистрах, либо принимаются условные критерии оценки. Так, В. Tertier и соавт. [5] оценивали клинический и иммунологический ответ криоглобулинемического васкулита на терапию РТМ, экстраполируя определения ПО и ЧО, используемые для оценки ассоциированного с вирусом гепатита С (HCV) васкулита. В нашем исследовании также была предпринята попытка оценить эффективность терапии РТМ системных проявлений БШ по аналогии с оценкой HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита [5]. Использовались понятия полного, частичного клинического и иммунологического ответа, отсутствия ответа и рецидива. Необходимость введения понятия «практически полный» клинический ответ обусловлена сохраняющимися у больных необратимыми изменениями, представленными полинейропатией, не имеющей клинического значения [14]. Кроме того, при оценке эффективности лечения заболевания в целом учитывалось наличие полной и частичной ремиссии.

Не так давно для оценки эффективности лечения БШ начали использовать индекс ESSDAI, отражающий активность системных проявлений. Результаты нескольких опубликованных исследований свидетельствуют об уменьшении активности БШ по ESSDAI на фоне терапии

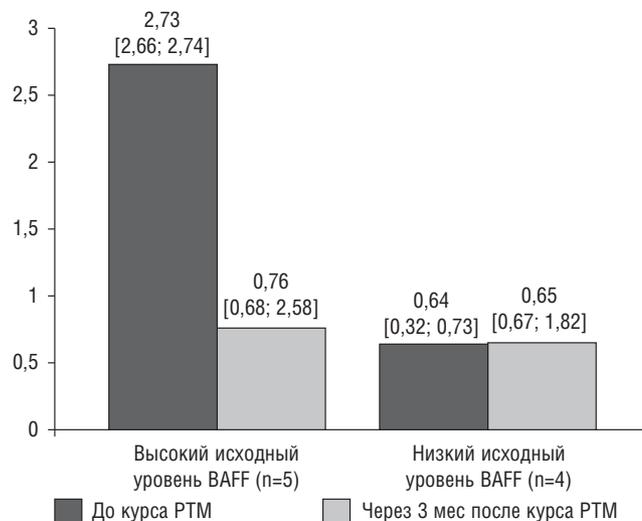


Рис. 3. Динамика сывороточного уровня BAFF после индукционного курса РТМ у больных с исходно высоким и низким уровнями BAFF

РТМ [4, 13, 15]. Мы также можем подтвердить, что индекс ESSDAI действительно отражает изменение активности БШ при лечении РТМ. Так, медиана ESSDAI значительно снизилась: с 8 до 3 баллов – после индукционного курса РТМ. Интересно, что динамика ESSDAI после монотерапии РТМ и комбинированной терапии РТМ и ЦФ существенно не различалась.

Со времени первого опыта применения РТМ при БШ прошло более десяти лет. Тем не менее на сегодняшний день опубликованы результаты всего трех европейских работ по оценке эффективности РТМ при системных проявлениях БШ: французского ретроспективного многоцентрового исследования (n=16), испанского регистра (n=15) и французского регистра (n=74) [2, 3, 13]. И еще в двух проспективных исследованиях, включавших в общей сложности 47 больных, оценивалась эффективность РТМ по индексу ESSDAI [13, 15]. РТМ был эффективен у 60–82% больных с системными проявлениями БШ в целом и у 63% пациентов с криоглобулинемическим васкулитом [2, 4]. При этом частота клинического ПО у последних достигала 100%, иммунологического – 50% [5]. По нашему опыту, клиническое улучшение при назначении РТМ от-

Таблица 7 Сравнительная характеристика пациентов с инфекционными осложнениями и без них после индукционного курса РТМ

Показатель	Инфекции есть (n=6)	Инфекций нет (n=18)
Курсовая доза РТМ, г	2 [2; 2,5]	2 [2; 2]
Курсовая доза ЦФ, г	3,5 [2,6; 4]	4 [1,5; 4,5]
Гамма-глобулины, % (норма 8,5–15,1):		
– до индукционного курса	11,4 [7,3; 13,4]	15,5 [13; 19]
– после индукционного курса	8,7 [7,3; 11,9]	11,6 [9,7; 13,4]
IgG, МЕ/мл (норма 95–235):		
– до индукционного курса	108 [49; 145]	166 [107; 213]
– после индукционного курса	74 [49; 120]	117 [74; 168]
Дефицитный уровень IgG, п (%):		
– до индукционного курса	3 (50)	3 (16,7)
– после индукционного курса	3 (50)	6 (33,3)

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

мечалось у 91% больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом и гломерулонефритом, включая 71% пациентов с клиническим ПО, и иммунологическое улучшение – у 75% больных, в 50% случаев – с ПО.

Такие проявления БШ, как интерстициальный нефрит, пневмонит, канальцевый ацидоз, персистирующий гепатит, могут длительное время протекать латентно и не требовать активного лечения. Васкулит относится к тем системным проявлениям БШ, необходимость терапии которых обсуждению не подлежит [1]. Добиться ремиссии васкулита, обусловленного смешанной моноклональной криоглобулинемией, не удается даже на длительной, порой интенсивной, терапии ГК и ЦФ. А при использовании РТМ полная и «практически полная» ремиссия была достигнута у 43% больных после индукционного курса и сохранялась до конца наблюдения (на поддерживающей терапии РТМ или ЦФ). Таким образом, РТМ не только индуцирует ремиссию криоглобулинемического васкулита при БШ, но и позволяет сохранить ее в течение длительного времени.

Данные литературы об эффективности РТМ при гломерулонефрите у больных БШ практически отсутствуют. Упомянуты два случая гломерулонефрита с клиническим ПО на монотерапии РТМ во французском регистре и один случай неэффективности терапии РТМ в испанском регистре [3, 5], причем ни клиническая, ни морфологическая характеристика гломерулонефрита не описана. Поэтому пролеченные нами 11 случаев гломерулонефрита при БШ представляют собой самый большой клинический опыт на сегодняшний день. После индукционного комбинированного курса РТМ и ЦФ ПО достигнут у 55,6% больных, а к концу наблюдения – у 77,8% (причем двое из этих пациентов получали повторные курсы РТМ и ЦФ при рецидиве гломерулонефрита).

Международный опыт применения РТМ у больных с криоглобулинемическим васкулитом при БШ ограничен и складывается из наблюдений реальной клинической практики в многоцентровых исследованиях, сведения о типе криоглобулинемии практически отсутствуют [2, 4, 5]. Лишь в публикации R. Serog и соавт. [2], обобщающей ретроспективные результаты лечения РТМ больных БШ из 6 французских центров, указан тип криоглобулинемии. Пять пациентов имели смешанную моноклональную криоглобулинемию, четыре из них наблюдались в динамике, РТМ был эффективен [2]. Мы же имеем в одном центре 18 больных БШ со смешанной моноклональной криоглобулинемией. После индукционного курса РТМ криоглобулины исчезли у 73,6% из них, моноклональные иммуноглобулины – у 58,8%, и этот результат удалось сохранить до конца наблюдения.

После терапии РТМ статистически значимо уменьшились уровни гамма-глобулинов и иммуноглобулинов всех классов, причем медианы этих показателей не опускались ниже нормальных значений. У части пациентов (25%) с моноклональной секрецией иммуноглобулинов в сыворотке крови мы начинали лечение РТМ при наличии вторичного дефицита поликлональных иммуноглобулинов. После индукционного курса РТМ число больных с дефицитным уровнем иммуноглобулинов увеличилось вдвое и затем несколько уменьшилось, не достигая исходного, к концу наблюдения (36,7%). Дефицит IgG, имевшийся у пациентов при исходном обследовании, на фоне терапии РТМ не усугублялся, и даже отмечалась

тенденция к нарастанию их концентрации. Тем не менее недостаточное содержание IgG повышает вероятность развития инфекционных осложнений у больных с системными проявлениями БШ. При наличии дефицита IgG вероятность развития инфекций была в 1,7 раза выше, чем без него. Возникновение инфекционных осложнений было ассоциировано с комбинированной терапией РТМ и ЦФ. Самыми тяжелыми из них были пневмонии: 4 случая, которые наблюдались при проведении индукционного курса РТМ и ЦФ в стационаре. Назначалась антибиотикотерапия, лечение РТМ не прекращалось, внутривенный иммуноглобулин не использовался. Частота гипогаммаглобулинемии после первого курса РТМ во французском регистре составила 18% (4 случая из 22), у половины из этих пациентов развились инфекционные осложнения, тем не менее в дальнейшем они получали повторные курсы РТМ при сопутствующем введении внутривенного иммуноглобулина [4].

В нашем исследовании сывороточный уровень ВАFF определялся всего у 9 пациентов с системными проявлениями БШ, в зарубежных работах количество пациентов, у которых оценивался уровень ВАFF, составляет от 4 до 19 [2, 13, 16]. Медиана концентрации ВАFF до лечения была повышенной, что согласуется с данными литературы [2, 16]. Считается, что лечение РТМ сопровождается увеличением сывороточного уровня ВАFF [2, 17], однако у пациентов с изначально высоким уровнем ВАFF мы наблюдали его снижение. В то же время изначально низкий уровень ВАFF на фоне лечения существенно не менялся. Аналогичные результаты получили J. Pers и соавт. [16]. Известно, что ВАFF в слюнных железах больных БШ продуцируется не только В-клетками, но и Т-лимфоцитами и протоковыми эпителиальными клетками [18]. И этим некоторые авторы объясняют отсутствие динамики экспрессии ВАFF в слюнных железах после лечения РТМ [13, 19].

Подводя итоги настоящего исследования, можно заключить, что РТМ обладает хорошей эффективностью и безопасностью при лечении системных форм БШ. Для выделения группы пациентов с высоким риском инфекционных осложнений на фоне терапии РТМ следует контролировать в динамике уровень иммуноглобулинов.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №337, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, особенно М.В. Черкасову, М.М. Литвинову, за выполнение отдельных лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1359–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem079>.
2. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):351–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057919/>
3. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez F, de Ramon E. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:468–76.
4. Gottenberg J, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;76(6):1026–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>.
5. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of Rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French autoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res*. 2010;62(12):1787–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20318>.
6. Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва: Медицина; 2001. С. 112–32. [Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN. Criteria of the diagnosis of an illness and Shyogren's syndrome. In: *Izbrannyye lektzii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. P. 112–32.]
7. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, et al. American college of rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21591>.
8. Seror R, Ravaud P, Bowman S, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110619>.
9. Васильев ВИ. Болезнь Шегрена: клинко-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз [Диссертация]. Москва: ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН; 2007. [Vasil'ev VI. *Bolezni' Shegrena: kliniko-laboratornyye, immunomorfologicheskie proyavleniya i prognoz* [Dissertatsiya] [Shyogren's disease: kliniko-laboratory, immunomorphological manifestations and forecast [thesis]. Moscow: FGBU NIIR im. V.A. Nasonovoi RAMN; 2007.]
10. Quartuccio L, Maset M, Baldini C, et al. Characteristics of primary Sjogren's syndrome (pSS) patients with cryoglobulinemia in a large cohort of patients, and differences between hypergammaglobulinemic and cryoglobulinemic vasculitis in pSS. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):S550. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.3180>.
11. Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos H. Vasculitis in primary Sjogren's syndrome: Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol*. 1987;88:26–31.
12. Goules A, Masouridi S, Tzioufas A, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Medicine*. 2000;79(4):241–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200007000-00005>.
13. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 30;15(5):R172. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4359>.
14. Roudaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110143>.
15. Meiners P, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1297–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200460>.
16. Pers J, Devauchelle V, Daridon C, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of Rituximab-treated patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1464–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22603>.
17. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):700–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060772>.
18. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg J, et al. B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1912>.
19. Quartuccio L, Fabris M, Moretti M, et al. Resistance to rituximab therapy and local BAFF overexpression in Sjogren's syndrome-related myoepithelial sialadenitis and low-grade parotid B-cell lymphoma. *Open Rheumatol J*. 2008;2:38–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874312900802010038>.