

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534

Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена

И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков, В.В. Тыренко, Д.И. Сопова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Шегрена (БШ) — хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой аутоантител к компонентам ядра клеток и характеризующееся В-клеточной гиперреактивностью. Заболевание проявляется преимущественно поражением экзокринных желез и рядом симптомов со стороны других органов и систем. Наличие резистентных форм БШ с системными проявлениями при неэффективности стандартной терапии глюкокортикостероидами и базисной противовоспалительной терапии является показанием к началу проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При БШ основной перспективной мишенью является В-клетка, так как ей отводится важная роль в патогенезе данного заболевания. Наличие у пациента обширной коморбидной патологии не является противопоказанием для проведения анти-В-клеточной терапии. В статье представлен клинический случай развития БШ у женщины 68 лет и опыт применения ГИБТ в процессе лечения. В результате терапии ритуксимабом отмечена выраженная положительная клиническая динамика в виде уменьшения сухости слизистых оболочек полости рта и глаз, повышения толерантности к физической нагрузке, купирования боли в животе и одышки. По результатам лабораторных исследований также отмечена положительная динамика в виде снижения острофазовой и иммунологической активности заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Шегрена, аутоиммунная патология, генно-инженерная биологическая терапия, анти-В-клеточная терапия, «сухой» синдром, ксеростомия, ксерофтальмия, ритуксимаб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю., Тыренко В.В., Сопова Д.И. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):529–534. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534.

Experience with an engineered biological therapy for Sjogren's syndrome

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov, V.V. Tyrenko, D.I. Sopova

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Sjogren's syndrome (SS) is a chronic slowly progressive autoimmune disorder caused by the production of anti-nuclear antibodies and B cell hyperactivity. This disease affects exo-crine glands and involves a number of other organs and systems. In SS with systemic manifestations that is resistant to standard corticosteroids and basic anti-inflammatory treatment, engineered biological therapies are recommended. B cells having an important pathogenic role in SS are the most promising therapeutic target. Multiple comorbidities should not be considered the contraindications to anti-B-cell therapy. The paper addresses a case study of SS in a 68-year-old woman and authors' experience with engineered biological therapy (rituximab). Rituximab treatment resulted in the significant clinical improvement as demonstrated by the reduction in dry mouth and dry eye symptoms, the improvements in exercise tolerance, abdominal pain relief, and improved dyspnea. Laboratory tests also showed the reduction in the acute phase and immunological activity of SS.

KEYWORDS: Sjogren's syndrome, autoimmune disorder, engineered biological therapy, anti-B-cell therapy, dryness, xerostomia, xerophthalmia, rituximab.

FOR CITATION: Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu., Tyrenko V.V., Sopova D.I. Experience with an engineered biological therapy for Sjogren's syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):529–534. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534.

ВВЕДЕНИЕ

Появление генно-инженерных биологических препаратов открыло перед ревматологами широкие возможности в лечении аутоиммунных заболеваний. Стремительное развитие биотехнологий привело к тому, что в настоящее время ежегодно появляются все новые и новые молекулы для так называемой биологической терапии. Молекулы эти

способны таргетно блокировать определенные медиаторы воспаления (антицитокиновая терапия) или иммунокомпетентные клетки, например CD20-лимфоциты (анти-В-клеточная терапия).

Ритуксимаб, изначально разработанный для лечения В-клеточных лимфом, в последующем хорошо себя зарекомендовал и в терапии ревматических заболеваний, свя-

занных с выработкой большого количества аутоантител. В первую очередь, это ревматоидный артрит (РА), который является зарегистрированным показанием для применения ритуксимаба (как оригинального препарата, так и ряда его биосимиляров), далее в показаниях к проведению терапии оригинальным препаратом появились такие заболевания, как АНЦА-ассоциированные васкулиты. Был продемонстрирован хороший эффект в достижении контроля над заболеванием при РА, что позволило расширить рамки применения препарата и при других аутоиммунных заболеваниях. Появляются сообщения об успешном применении ритуксимаба в лечении таких нозологий, как системная красная волчанка (СКВ), дермато- и полимиозит, системная склеродермия (ССД) и болезнь Шегрена (БШ), однако ритуксимаб в этих случаях применяется пока еще off-label, по решению врачебной комиссии.

Коллектив нашей клиники также имеет разнонаправленный опыт применения ритуксимаба как при РА, так и при АНЦА-васкулитах (гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), СКВ, ССД. В настоящей статье мы хотели бы уделить особое внимание применению препарата при БШ и описать собственное наблюдение пациентки, успешно получающей терапию ритуксимабом по поводу этого заболевания в течение 2 лет.

БОЛЕЗнь ШЕГРЕНА

БШ — хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой аутоантител к компонентам ядра клеток, характеризующееся В-клеточной гиперреактивностью, проявляющееся преимущественно поражением экзокринных желез (слюнных, слезных), а также поражением со стороны других органов и систем. Распространенность БШ варьирует от 0,1% до 3,3% в общей популяции и от 2,8% до 4,8% среди лиц старше 50 лет. Женщины заболевают в 10–25 раз чаще, чем мужчины. Заболевание дебютирует в возрасте 20–50 лет [1].

Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных антител в крови при БШ, выявление феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами позволяют предполагать возможное участие вирусов в развитии данного заболевания. Обсуждают этиологическую роль вирусов, обладающих сialотропным (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропным (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа) действием. Тем не менее прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует [1–5].

Для БШ характерен аутоиммунный генез развития заболевания. Основные аутоиммунные феномены включают очаговую лимфоплазмочитарную инфильтрацию эпителиальных желез и поликлональную В-клеточную активацию с образованием органоспецифических и/или неспецифических аутоантител, поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов, преимущественно IgM [1–5]. Хотя Т-лимфоциты изначально считались ключевыми клетками в развитии аутоиммунного процесса, сейчас имеются доказательства того, что В-клетки играют не меньшую роль. Наличие, а иногда и преобладание CD4⁺ Т-клеток в инфильтратах слюнных желез подчеркивает их потенциальный вклад в патогенез БШ. Повышенное

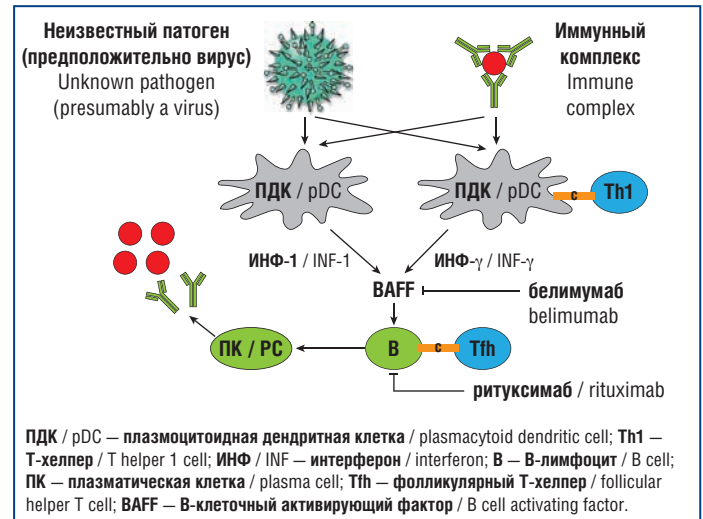


Рис. 1. Схема патогенеза синдрома Шегрена с точками приложения действия биологических препаратов [2]

Fig. 1. Schematic showing an overview of the pathogenesis of Sjogren's syndrome with the targets for biologicals [2]

содержание этих клеток ассоциируется с более высокой степенью воспаления в секретирующих эпителиальных структурах. В-лимфоциты при БШ являются адаптивными иммунными клетками и отвечают за секрецию антител и антигенную презентацию [2–5].

Одним из ключевых факторов в этом процессе является В-клеточный активирующий фактор (B-cell activating factor, BAFF) — цитокин, который способствует пролиферации и созреванию В-клеток и в первую очередь индуцируется интерферонами (рис. 1). Высказываются предположения, что некоторые вирусы (например, вирус Эпштейна — Барр) активируют toll-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR), приводящие к гиперпродукции интерферона. Отмечено, что у пациентов с БШ уровень BAFF в крови и слюнных железах значительно повышен, что коррелирует с высокой иммунологической активностью заболевания и с более высоким риском развития В-клеточной лимфомы [2–5]. С учетом вышеизложенного BAFF может быть потенциальной мишенью для терапии БШ. Первые результаты исследований по анти-BAFF-терапии (белимумаб) показали значительное снижение активности заболевания через 1 год от начала терапии, оцениваемое по индексу The EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) [3].

Не существует типичной клинической картины БШ, так как у многих пациентов имеется различная степень вовлечения органов и систем в патологический процесс. Клинические симптомы можно разделить на 3 группы: симптомы, связанные с поражением секретирующих эпителиальных структур («сухой» синдром), общие симптомы и системные проявления заболевания [1–5].

«Сухой» синдром — это сочетание сухости кожи, глаз (ксерофтальмия), полости рта (ксеростомия), глотки и/или гортани, которые являются классическими симптомами БШ. У женщин также наблюдается сухость влагалища [2]. Ксеростомия зачастую способствует развитию кандидоза полости рта (33%), поражению пародонта [2]. Ксерофтальмия вследствие хронического раздражения может привести к разрушению эпителия роговицы и инфицированию глазного яблока. Кроме того, «сухой» синдром может включать в себя охриплость голоса, непродуктивный кашель [1–5]. Наиболее распространенным общим сим-

птомом является усталость, которая встречается у 70–80% пациентов с БШ [2]. Также распространены среди них депрессия и тревожные расстройства.

Системные (экстраганглиарные) проявления наблюдаются примерно у 70% пациентов с БШ. Экстранодальная MALT-лимфома среди таких проявлений встречается наиболее часто. Она может трансформироваться в высокоагрессивную крупноклеточную лимфому, способную стать непосредственной причиной смерти пациента [1–5]. К факторам риска развития лимфом относятся такие клинические симптомы, как одностороннее увеличение слюнных желез, лимфаденопатия, спленомегалия, васкулит кожи, криоглобулинемия и развитие гломерулонефрита [1–5].

Поражение суставов при БШ преимущественно проявляется симметричной, интермиттирующей, неэрозивной артропатией [2]. Артрит встречается реже. В основном в патологический процесс вовлекаются проксимальные межфаланговые (35%), пястно-фаланговые (35%) и лучезапястные суставы (30%) [1–5]. Синдром Рейно нередко выявляют в дебюте БШ, он протекает относительно доброкачественно у большинства больных. Поражение легких в виде интерстициального пневмонита, альвеолярного легочного фиброза, лимфоидной инфильтрации легких с формированием фокусов инфильтрации — самые характерные изменения при БШ (20%). По сравнению с СКВ реже развиваются экссудативные плевриты и перикардиты. Бактериальные, вирусные и грибковые пневмонии нередко осложняют течение интерстициального поражения легких [1–5]. Поражение почек у больных БШ включает в себя широкий спектр проявлений, из которых наиболее распространенным является интерстициальный нефрит [2]. Последовательный скрининг функции почек имеет важное значение, так как почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин) встречается примерно в 24% случаев [2]. У пациентов с БШ в патологический процесс вовлекается как центральная, так и периферическая нервная система. У многих пациентов неврологические симптомы предшествуют появлению других клинических симптомов болезни. БШ может быть ассоциирована с гепатитом С (12%), аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (10%), аутоиммунным хроническим активным гепатитом (2%) и первичным билиарным циррозом печени (5%).

Диагноз БШ базируется на классификационных критериях SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance, 2012):

1. Наличие анти-SSA/Ro- и/или SSB/La-антиядерных антител, или позитивные ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ).
2. В биоптате малых слюнных желез наличие очаговой лимфоцитарной инфильтрации (≥ 1 фокуса в 4 мм²).
3. Наличие сухого кератоконъюнктивита — ≥ 3 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (следует исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как синдром Шегрена при соответствии двум из трех критериев при исключении облучения головы и шеи, инфицирования вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний [4].

Лечение проводят в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию «сухого» синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез [6]. Для лечения системных внежелезистых проявлений БШ используются глюкокортикостероиды (ГКС), алкилирующие цитостатические (хлорамбуцил), циклофосфан, метотрексат, микофенолата мофетил, биологические препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются при наличии артралгий или артритов. Метотрексат применяют также при лечении артрита при БШ [7]. Применение ГКС показано при тяжелых кожных проявлениях, вовлечении в патологический процесс легких, почек, нервной системы. В случае если эффект от глюкокортикоидной терапии недостаточен или имеется непереносимость глюкокортикоидов вследствие развития побочных эффектов, назначаются микофенолата мофетил, циклоспорин А, азатиоприн [8–10]. Наличие резистентных форм БШ с системными проявлениями заболевания при неэффективности стандартной ГКС и базисной противовоспалительной терапии является показанием к началу проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При этом при данном заболевании основной перспективной мишенью является В-клетка, т. к. ей отводится важная роль в патогенезе БШ [11–13].

Ритуксимаб — препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к маркеру В-лимфоцитов CD20⁺, разработан для терапии неходжкинских лимфом, а в настоящее время активно используется в лечении многих аутоиммунных заболеваний. CD20⁺ экспрессируется на мембране В-лимфоцитов, начиная с пре-В-лимфоцитов и до зрелых В-клеток. Данный маркер отсутствует на плазмочитах и стволовых клетках, что определяет отсутствие выраженного снижения уровня иммуноглобулинов и низкую частоту оппортунистических инфекций при его применении. Эта молекула обратимо взаимодействует с CD20-рецепторами на поверхности В-лимфоцита, ингибируя его активность и подавляя способность к выработке антител [14–17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки с БШ. Основная цель демонстрации — показать эффективность использования генно-инженерной анти-В-клеточной терапии у пациентки с высокой острофазовой и иммунологической активностью заболевания и обширной коморбидной патологией.

В нашей клинике под наблюдением находится пациентка Ч., 68 лет. Впервые к ревматологу она обратилась в 2008 г. с жалобами на боли спастического характера в левой половине живота, купирующиеся приемом габапентина и дюспаталина, боль и дискомфорт в эпигастрии, выраженную сухость во рту, учащенное мочеиспускание, ощущение затрудненного глотания, сухость конъюнктивы, периодическое чувство «стеснения» в грудной клетке, головную боль в затылочно-теменной области, шум в голове, пастозность голеней, одышку при физической нагрузке, раздражительность, плаксивость, беспокойный сон.

Диагноз БШ был установлен в 2010 г. С сентября 2010 г. пациентка получала ГКС, с декабря 2010 г. — азатиоприн (дозы препаратов не помнит). В апреле 2011 г.

была госпитализирована в клинику факультетской терапии для оценки эффективности лечения и его коррекции в связи с появившимися осложнениями от приема ГКС.

Основной диагноз: болезнь Шегрена. Хроническое течение с поражением глаз (ксерофтальмия), кожи и слизистых (ксеростомия).

Осложнения: остеопороз смешанного генеза (сенильный, глюкокортикостероидный, вторичный на фоне хронического аутоиммунного заболевания). Ятрогенный синдром Иценко — Кушинга.

Фоновый: гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 4. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма по типу частой желудочковой экстрасистолии. Стеноз аортального клапана 2-й степени. ХСН II ФК.

Сопутствующий: полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных, тазобедренных и мелких суставов кистей. Хронический паренхиматозный панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью легкой степени. Жировой гепатоз 2-й степени с умеренным нарушением функции печени. Ожирение 3-й степени, алиментарно-конституциональное, фаза стабилизации. Нарушенная толерантность к глюкозе. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, смешанного генеза, преимущественно в вертебробазиллярном бассейне, в виде рассеянной неврологической симптоматики. Синдром беспокойных ног. Астеноневротический синдром. Варикозная болезнь. Варикозное расширение подкожных вен правой нижней конечности. Хроническая венозная недостаточность 1-й степени. Консолидированный перелом наружной лодыжки правой голени с наличием фиксирующих металлоконструкций. Хронический субатрофический ринофарингит. Единственная правая почка. Нефрэктомия в 2007 г. по поводу новообразования левой почки. Хроническая болезнь почек С3б. Образование мочевого пузыря (полип).

Диагноз был поставлен на основании диагностических критериев заболевания (SICCA 2012 г.), а также ряда выполненных лабораторных и инструментальных исследований, в т. ч. УЗИ слюнных желез (диффузное, неоднородное изменение структуры слюнных желез, характерное для БШ) [18].

Проводимое лечение включало лечебно-охранительный режим, стол № 9, метипред 4 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут, гастропротекторы, ферменты, гипотензивные и сахароснижающие препараты, дезагреганты, венотоники. Проводилась также инфузионная метаболическая нейро-, гепато- и кардиотропная терапия. На фоне терапии была отмечена положительная динамика: стабилизировались показатели гемодинамики, достигнута компенсация углеводного обмена, повышена толерантность к физической нагрузке, улучшилось общее состояние. В октябре 2016 г. проводилось очередное стационарное лечение в клинике факультетской терапии, которое включало экстракорпоральную гемокоррекцию (3 сеанса плазмафереза). Также была скорректирована базисная терапия (метипред 4 мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут). С ноября 2016 г. начала беспокоить боль в левой половине живота. Пациентка получала лечение в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии по поводу дивертикулярной болезни толстого кишечника. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась высокая иммунологическая актив-

ность заболевания (АНФ в титре 1:10000–1:20000), а также клинические проявления болезни в виде нарастающей сухости глаз, полости рта, кожных покровов. Присоединились осложнения проводимой глюкокортикоидной терапии в виде развития остеопороза с компрессионным переломом грудных позвонков, низкоэнергетического перелома левой лодыжки. Также следует отметить наличие обширного коморбидного фона у пациентки, что не позволяло интенсифицировать проводимую терапию.

Лабораторно у пациентки наблюдались следующие изменения:

Клинический анализ крови 07.10.2017: эритроциты — $4,11 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 132 г/л, тромбоциты — 380×10^9 /л, СОЭ — 34 мм/ч, лейкоциты — $5,09 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 0%, базофилы — 1%, п/я — 1%, с/я — 49%, лимфоциты — 40%, моноциты — 9%, СРБ — 15,88 мг/л. *Коагулограмма:* протромбин — 120%, фибриноген — 5,72 г/л, МНО — 0,90. *Иммунологическое исследование крови:* IgM — 0,94 г/л, IgG — 16,32 г/л, IgA — 1,88 г/л, циркулирующие иммунные комплексы — 13 ед., АНФ титр >1:10000. *Иммуноблот антинуклеарных антител:* Ro-52 +++, СЕНТ В +++. *Развернутая иммунограмма 16.11.2017.* Анализ субпопуляций В-клеток свидетельствует об увеличении относительного/абсолютного содержания общих В-лимфоцитов, активированных В-клеток, В-клеток памяти, В-2-клеток и В-1-клеток, связанных с продукцией аутоантител. Выявлены признаки снижения основных субпопуляций Т-клеток (в большей степени Т-хелперов), характеризующиеся снижением относительного/абсолютного количества общих Т-клеток, активированных CD25⁺ Т-клеток, активированных HLA-DR⁺-Т-лимфоцитов и значительным дисбалансом в содержании основных субпопуляций Т-клеток. Наряду с этим отмечается повышение относительного и абсолютного количества НК-клеток, экспрессирующих α -цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию.

В связи с прогрессированием заболевания на фоне проводимой комбинированной базисной цитостатической и глюкокортикоидной терапии, в частности нарастанием клинической симптоматики, высокой иммунологической активностью заболевания (по данным развернутой иммунограммы и иммуноблота антинуклеарных антител), в апреле 2018 г. принято решение об инициации ГИБТ с применением ритуксимаба. Выполнено введение препарата в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед. В дальнейшем повторные введения препарата продолжались через 6 мес. с интервалом 2 нед. (1-й год терапии). Со 2-го года лечения в связи с положительным клиническим эффектом было принято решение о редукции дозы до 1000 мг однократно 1 раз в 6 мес. В результате терапии ритуксимабом у пациентки отмечена выраженная положительная клиническая динамика в виде значительного уменьшения сухости слизистых оболочек полости рта и глаз, также повысилась толерантность к физической нагрузке, купированы боли в животе и одышка. Лабораторно также отмечена положительная динамика в виде снижения острофазовой и иммунологической активности заболевания.

Клинический анализ крови 07.02.2019: эритроциты — $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 140 г/л, тромбоциты — 220×10^9 /л, СОЭ — 13 мм/ч, лейкоциты — $5,09 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2%, базофилы — 1%, п/я — 1%, с/я — 59%, лимфоциты — 30%, моноциты — 7%, СРБ — 5,6 мг/л. *Коагулограмма:* протромбин — 110%, фибриноген — 3,75 г/л. *Иммуноло-*

гическое исследование крови: АНФ титр >1:1000. Иммуноблот антинуклеарных антител: Ro-52+, CENT B+.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что диагностика БШ достаточно сложна и требует проведения специальных исследований. При наличии у пациентов обширной коморбидной патологии проведение и интенсификация терапии стандартными БПВП и ГКС может сопровождаться развитием ятрогенных осложнений. Применение ритуксимаба у пациентов с БШ при отсутствии эффекта от стандартной базисной терапии в сочетании с ГКС может приводить к снижению клинических проявлений и иммунологической активности заболевания, тем самым препятствовать прогрессированию болезни, развитию тяжелых органных изменений. Наличие у пациента обширной коморбидной патологии не является противопоказанием для проведения анти-В-клеточной терапии, в частности терапии ритуксимабом.

Литература

1. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M., van Daele P.L. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness — From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191–200. DOI: 10.7150/ijms.17718.
3. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zeron P. et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD.* 2015;1:1–9. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Mariette X., Criswell L.A. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:931–939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
6. Bowman S.J., Everett C.C., O'Dwyer J.L. et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440–1450. DOI: 10.1002/art.40093.
7. Carsons S.E., Vivino F.B., Parke A. et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517–527. DOI: 10.1002/acr.22968.
8. Nocturne G., Cornec D., Seror R., Mariette X. Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):407–417. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.001.
9. Gandolfo S., De Vita S. Double anti-B cell and anti-BAFF targeting for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):199–208.
10. Grigoriadou S., Chowdhury F., Pontarini E. et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):217–224.
11. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:62–71. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002.
12. Gandolfo S., De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(2):121–132. DOI: 10.1080/14728214.2019.1634052.
13. Fisher B.A., Everett C.C., Rout J. et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412–416. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212268.
14. Fasano S., Isenberg D.A. Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):167–174.
15. Торгашина А.В., Васильев В.И. Эффективность ритуксимаба в терапии оптикмиелит-ассоциированного расстройства у пациентки с болезнью Шегрена. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):76–80. DOI: 10.26442/terarkh201890576-80.
16. Беневоленская С.С., Королькова А.А., Мячикова В.Ю. и др. Комбинированная биологическая терапия белимумабом и ритуксимабом у пациента с болезнью Шегрена. *Терапия.* 2019;5(8):140–150. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.140-150.
17. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммунодепрессивных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):98–107. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.151-162.
18. Репин И.С., Васильева Ю.Н., Козлова М.В., Смысленова М.В. Ультразвуковое исследование околоушных слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена. *Dental Forum. ООО «Форум стоматологии».* 2015;3:58–62.

References

1. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
2. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M., van Daele P.L. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness — From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191–200. DOI: 10.7150/ijms.17718.
3. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zeron P. et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD.* 2015;1:1–9. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
4. Russian clinical guidelines. *Rheumatology.* Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
5. Mariette X., Criswell L.A. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:931–939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
6. Bowman S.J., Everett C.C., O'Dwyer J.L. et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440–1450. DOI: 10.1002/art.40093.
7. Carsons S.E., Vivino F.B., Parke A. et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517–527. DOI: 10.1002/acr.22968.
8. Nocturne G., Cornec D., Seror R., Mariette X. Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):407–417. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.001.
9. Gandolfo S., De Vita S. Double anti-B cell and anti-BAFF targeting for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):199–208.
10. Grigoriadou S., Chowdhury F., Pontarini E. et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):217–224.
11. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:62–71. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002.
12. Gandolfo S., De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(2):121–132. DOI: 10.1080/14728214.2019.1634052.
13. Fisher B.A., Everett C.C., Rout J. et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412–416. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212268.
14. Fasano S., Isenberg D.A. Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):167–174.
15. Torgashina A.V., Vasiliev V.I. The efficacy of rituximab in the treatment of optikmyelitis-associated disorder in a patient with Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(5):76–80. DOI: 10.26442/terarkh201890576-80 (in Russ.).
16. Benevolenskaya S.S., Korolkova A.A., Myachikova V. Yu. et al. Combined biological therapy with belimumab and rituximab in a patient with Sjogren's disease. *Terapiya.* 2019;5(8):140–150. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.140-150 (in Russ.).
17. Nasonov E.L. New directions of pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019;91(8):98–107. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.151-162 (in Russ.).
18. Repin I.S., Vasilyeva Yu.N., Kozlova M.V., Smyslonova M.V. Ultrasound examination of the parotid salivary glands in patients with Sjogren's syndrome. *Dental Forum. Limited Liability Company "Forum of Dentistry".* 2015;3:58–62 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Волков Константин Юрьевич — старший ординатор ревматологического отделения; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Тыренко Вадим Витальевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Сопова Дарья Игоревна — курсант 6 курса Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 01.10.2020, поступила после рецензирования 15.10.2020, принята в печать 29.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina S. Svintsitskaya — *Cand. of Sci. (Med.)*, senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Konstantin Yu. Volkov — senior resident of Rheumatological Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Vadim V. Tyrenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Daria. I. Sopova — cadet of the 6th course, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 01.10.2020, revised 15.10.2020, accepted 29.10.2020.