

# Анти-В клеточная терапия синдрома и болезни Шёгрена

Васильев В.И., Логвиненко О.А., Кокосадзе Н.В.\*, Насонов Е.Л.  
ГУ Институт ревматологии РАМН,  
Российский онкологический научный центр РАМН\*, Москва

Болезнь Шёгрена (БШ) - распространенное системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого конъюнктивита/кератоконъюнктивита. Синдром Шёгрена (СШ) - лимфоидная инфильтрация слюнных и слёзных желёз, развивающееся у 5-25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще ревматоидным артритом (РА), реже системной красной волчанкой (СКВ) и другими аутоиммунными заболеваниями [1]. В-клеточная гиперактивность (слайд-1) лежит в основе патогенетических механизмов развития БШ/СШ и проявляется лимфоидной инфильтрацией как секретирующих эпителиальных желёз, так других органов и тканей, образованием аутоантител (РФ, АНФ, Ro/La) и криоглобулинов с моноклональным РФ в составе, а также развитием у 5-16% больных преимущественно В-клеточных лимфом [1-5]. Частота развития неходжкинских лимфом (НХЛ) при БШ в 44-50 раз выше, чем в общей популяции [3]; преобладают экстранодальные лимфомы MALT-типа, развивающиеся в слюнных железах [4,5]. В общем НХЛ составляют только 2-5% неоплазм слюнных желёз, но 50% MALT-лимфом слюнных желёз развиваются из лимфоэпителиальных поражений при БШ/СШ [6]. Генерализованный криоглобулинемический васкулит, НХЛ, аутоиммунные панцитопении являются основными причинами смерти больных БШ (частота 37,7%, 34,5% и 6,6%, соответственно) [2,3,4,7]. В настоящее время отсутствуют чётко доказанные, эффективные принципы терапии некоторых состояний (MALT-лимфом, генерализованных васкулитов и аутоиммунных

панцитопений), развивающихся у больных БШ/СШ, что стимулирует исследователей к использованию новых подходов в лечении у данной категории больных.

Ритуксимаб - химерное анти-CD20 моноклональное антитело, которое связывается с антигеном CD20 на поверхности В-клеток, в настоящее время активно используется в лечении В-клеточных лимфом [8]. Он считается одним из самых перспективных препаратов в лечении различных аутоиммунных заболеваний, таких как БШ, СКВ, РА и криоглобулинемический васкулит [9,10]. Гипотеза о том, что В-клетки играют ключевую роль в патогенезе БШ базируется на следующих доказательствах (слайд1,2) значительно меньшее количество В-клеток с фенотипом CD19+/CD27+/IgD+ в периферической крови больных БШ, по сравнению со здоровыми лицами или больными РА; более высокое содержание активированных В-клеток в крови больных БШ, чем у здоровых лиц или больных РА; CD19+, CD20+ и CD27+ В-клетки в значительном количестве выявляются в биоптатах околоушных слюнных желёз, причём активированные В-клетки составляют 10-20% клеточного инфильтрата на ранних стадиях и 50-70% на поздних стадиях заболевания [11,12]. Основываясь на вышеизложенном, нами проведено исследование по эффективности и безопасности использования препарата ритуксимаб в терапии осложненных форм болезни и синдрома Шёгрена.

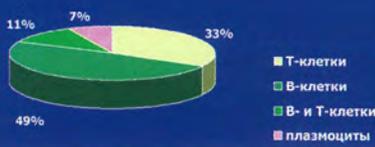
## Материалы и методы.

Проведена оценка эффективности и переносимости препарата Рт в лечении осложненных форм БШ/СШ (слайд3,4). Медиана возраста до начала лечения составила 55 лет (размах 48-57лет), медиана длительности течения



### Предпосылки для использования ритуксимаба при болезни Шёгрена.

- В-клеточная гиперреактивность лежит в основе патогенетических механизмов развития БШ/СШ и проявляется лимфоидной инфильтрацией как секретирующих эпителиальных желёз, так и других органов и тканей, образованием аутоантител (РФ, АНФ, Ro/La) и криоглобулинов с моноклональным РФ в составе, а также развитием у 5-16% больных преимущественно В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ).
- Генерализованный криоглобулинемический васкулит, НХЛ, аутоиммунные панцитопении являются основными причинами смерти больных БШ (частота 37,7%, 34,5% и 6,6% соответственно).



1

### Гипотеза о ключевой роли В-клеток в патогенезе болезни Шёгрена

- Значительно меньшее количество В-клеток с фенотипом CD19+/CD27+/IgD+ в периферической крови больных БШ по сравнению со здоровыми лицами или больными ревматоидным артритом.
- Более высокое содержание активированных В-клеток в крови больных БШ, чем у здоровых лиц или больных ревматоидным артритом.
- CD19+, CD20+, CD27+ В-клетки в значительном количестве выявляются в биоптатах околоушных слюнных желёз, причём активированные В-клетки составляют 10-20% клеточного инфильтрата на ранних стадиях и 50-70% на выраженных и поздних стадиях заболевания.

2

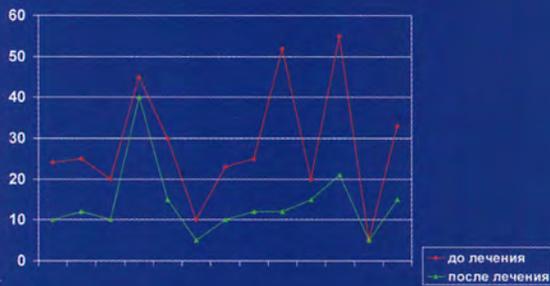
№	Клинические проявления	Наличие лимфомы	Кол-во инфузий	Ассоциированная терапия	Результат лечения
1-БШ	Интерстициальный пневмонит Генерализованная лимфаденопатия	В-КЛЛ, IV ст	6	СНОР	Полная ремиссия
2-БШ	Пурпура Канальцевый энтероколит Интерстициальный пневмонит Регионарная лимфаденопатия	Маргинальной зоны лимфомы, IIA ст	6	СОР	Полная ремиссия
3-БШ	Увеличение ОУЖ Интерстициальный пневмонит	MALT-лимфома, IIE ст	4	-	Частичная ремиссия
4-БШ	Пурпура Височной серозит Гломерулонефрит с нефротическим синдромом Поллинейропатия Артриты	-	5	КПТ	Летальный исход
5-БШ	Пурпура Гломерулонефрит Поллинейропатия	-	2	КПТ	Полная ремиссия
6-БШ	Увеличение ОУЖ Регионарная лимфаденопатия	MALT-лимфома, IIE ст	5	КПТ	Полная ремиссия
7-БШ	Увеличение ОУЖ Инфильтрат в мягких тканях лица Регионарная лимфаденопатия	MALT-лимфома, III ст	6	Лейкеран 6 мг/д	Полная ремиссия

3

№	Клинические проявления	Наличие лимфомы	Кол-во инфузий	Ассоциированная терапия	Результат лечения
8-БШ	Увеличение ОУЖ	MALT-лимфома, IIE ст	4	КПТ	Полная ремиссия
9-БШ	Увеличение ОУЖ Интерстициальный пневмонит Фотодерматоз Аутоиммунный тиреоидит	MALT-лимфома, IIE ст	4	КПТ	Полная ремиссия
10-БШ	Увеличение ОУЖ	MALT-лимфома, IIE ст	6	Алтеран 10 мг/д	Полная ремиссия
11-СКВ+СШ	Пурпура Язвенно-некротический васкулит Поллинейропатия/онсерит Панцитопения Генерализованная лимфаденопатия	-	4	КПТ	Полная ремиссия
12-РА+СШ	Артриты Генерализованная лимфаденопатия	Фолликулярная лимфома	6	СНОР	Частичная ремиссия
13-РА+СШ	Артриты	-	5	ПТ + Лейкеран 2 мг/д	Полная ремиссия

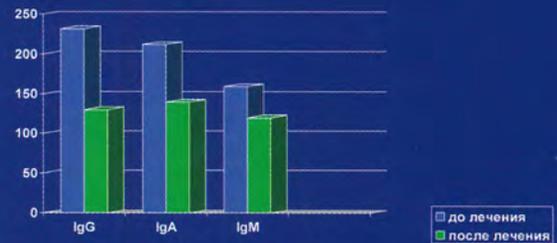
4

Динамика уровня СОЭ, мм/ч



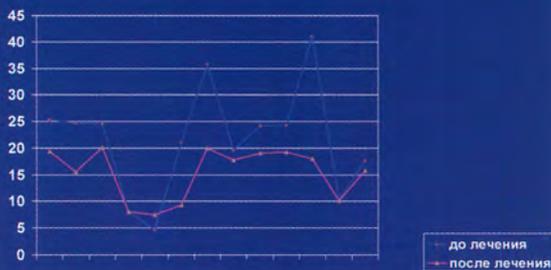
5

Динамика среднего уровня иммуноглобулинов, МЕ/мл



6

Динамика уровня гамма-глобулинов, %



7

Динамика криоглобулинемии и моноклональной секреции иммуноглобулинов

Криоглобулины		Моноклональные Ig	
До лечения	после	До лечения	после
отр	отр	отр	отр
отр	отр	отр	отр
отр	отр	отр	отр
4+	4+	отр	-
4+	отр	Мк+ВЛк	отр
4+	отр	отр	отр
4+	отр	отр	отр
отр	отр	отр	отр
4+	отр	Мк	отр
отр	отр	Ск+ВЛк	Ск+ВЛк
4+	отр	отр	отр
отр	отр	отр	отр
отр	отр	отр	отр

8



заболевания была 10 лет (размах 7-20 лет). Всем больным перед введением ритуксимаба в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup> проводилась пульс-терапия (ПТ метилпреднизолоном 500 мг внутривенно капельно), на следующий день после введения ритуксимаба проводилась комбинированная ПТ (500 мг метилпреднизолона + 1,0 г циклофосфана внутривенно капельно). Отдельные больные получали монотерапию ритуксимабом, стандартные режимы полихимиотерапии или другие иммуносупрессивные препараты. Диагноз НХЛ ставился согласно классификации ВОЗ [13,14]. Больные обследовались полностью до и после окончания терапии, рестадирирование НХЛ проведено через 2 месяца после окончания терапии. Клеточный мониторинг субпопуляций Т и В-лимфоцитов в периферической крови проводился до, через неделю после 2-й инфузии, через неделю, 3 и 6 месяцев после последнего введения ритуксимаба.

#### **Результаты.**

У 7 из 9 (78%) больных достигнута полная ремиссия лимфомы, у 2 больных наблюдалась частичная ремиссия. У 5 из 6 (83%) больных Рт оказал положительное влияние на системные проявления. Одна больная БШ с генерализованным криоглобулинемическим васкулитом оказалась рефрактерной к проводимой терапии Рт+КПТ и погибла в стационаре от некупируемого отёка легких. Субъективное улучшение стоматологических и офтальмологических проявлений заболевания наблюдалось у 12 из 13 (92%), тогда как объективное улучшение подтверждено только у 6 из 13 (46%) больных. Динамика лабораторных проявлений до и после терапии в настоящем исследовании представлена на слайдах № 5-8. У всех 7 (100%) больных со значительным увеличением ОУЖ наблюдалась нормализация размеров слюнных желёз и внутрижелезистых лимфоузлов. Рестадирирование лимфомы через 2 месяца после окончания курсов терапии Рт+КПТ с повторным иммуноморфологическим исследованием биоптата околоушных слюнных желёз показало полное отсутствие опухолевого субстрата у больной (слайды 9-12). Рецидивы криоглобулинемической пурпуры не наблюдались у 2 (100%) больных, также как перестал обнаруживаться моноклональный IgMκ в крови после окончания

лечения (слайд 8). Деплеция CD19+ клеток достигнута после второй инфузии Рт у 12 из 13 больных и сохранялась в течение 3-6 месяцев после завершения исследования. Статистически достоверно снижались уровни СОЭ ( $p=0,002$ ), медиана уровней IgG, IgA, IgM и  $\gamma$ -глобулинов ( $p=0,05-0,002$ ). У 7 больных перестал определяться IgM РФ (54%), тогда как у 6 (46%) пациентов титры его значительно снизились.

Побочных проявлений при проведении терапии Рт не наблюдалось.

Динамическое наблюдение продолжено за 11 больными с медианой наблюдения 8,5 месяцев. Одна больная погибла от псевдомембранозного колита на фоне необоснованного и длительного применения антибиотиков. Обострения заболевания не наблюдалось. У больной с частичной ремиссией MALT-лимфомы ОУЖ после монотерапии ритуксимабом развился рецидив лимфомы через месяц после окончания терапии. У больной с генерализованным криоглобулинемическим васкулитом через 7 месяцев после проведения 2-х инфузий вновь появились рецидивы пурпуры, в крови стал определяться IgMκ. Обе больные повторно пролечены Рт в сочетании с КПТ с хорошим результатом.

#### **Обсуждение.**

В табл.1 представлены литературные данные по применению ритуксимаба у больных БШ. Начиная с первого сообщения Shih W.J.[15] до 2005 года описывались единичные больные БШ с лимфомами, получавшими Рт в виде монотерапии или в сочетании с полихимиотерапией, с положительными результатами у всех больных. Некоторые исследователи отмечали положительное воздействие на железистые и внежелезистые проявления БШ [16,17,18,19,20,21]. Монотерапия ритуксимабом эффективна у 40-50% больных БШ с MALT-лимфомами I-IIЕ стадии и у 80-100% больных не только с индолентными, но и высокоагрессивными диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ) в комбинации с различными цитотоксическими препаратами [22-25]. Использование комбинации RCHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксирубицин, винкристин, преднизолон) увеличила в три раза выживаемость больных БШ с ДВККЛ, по сравнению с использованием только



Табл.1. Эффективность терапии ритуксимабом.

	Количество больных	Показания для терапии Рг	Эффективность при НХЛ	Эффективность при системных проявлениях	Влияние Рг на субъективные проявления БШ	Влияние на объективные проявления БШ	Побочные эффекты
Shih, 2002 (15)	1	НХЛ	+	НО	+	+	-
Somer, 2003 (16)	1	НХЛ	+	О	+	+	-
Voulgarelis 2004 (17)	4	НХЛ 4/4	+	3/3(100%)	НО	-	2/4(50%) 2 ИР
Homer, 2004(18)	1	НХЛ	+	О	+	-	НО
Ramos-Casals, 2004 (19)	2	НХЛ 2/2	+	О	НО	-	НО
Pijpe, 2005 (20)	1	НХЛ	+	О	+	+	-
Gottenberg, 2005 (28)	6	НХЛ 2/6	1/2(50%)	О	3/6(50%)	0/2	2/6(33%) 1-ИР, 1-СР
Pijpe, 2005 (23)	15	НХЛ 7/15	3/7(43%)	О	+	2/7 с НХЛ(28%) 10/15(66%)	6/14(43%) 2-ИР, 3-СР
Ring, 2005(21)	1	Канальцевый ацидоз	-	О	+	+	-
Voulgarelis, 2006 (26)	6	НХЛ 6/6	6/6(100%)	3/6(50%)	-	-	2/6(33%)
Devauchelle-Pensec, 2007 (24)	16	Железистые поражения 15/16	-	1/1(100%)	+	-	4/16(24,8%) 3-ИР, 1-СР
Seror, 2007 (22)	16	Системные проявления 11/16 НХЛ 5/16	4/5(80%)	9/11(82%)	5/16(36%)	2/16(18%)	3/16(19,8%) 2-ИР, 1-СР
Васильев, 2006 (27)	1	Кривоаскулит, панцитопения	-	1/1(100%)	+	+	-
Настоящее исследование	13	Системные проявления 4/13, НХЛ 9/13	7/9(78%)	5/6(83%)	12/13(92%)	6/13(46%)	-

«+» -положительное влияние Рг на НХЛ, железистые и внежелезистые проявления БШ. «-» отсутствие НХЛ, побочных эффектов, влияния на железистые и внежелезистые проявления заболевания. НО- не оценивались. О-отсутствие системных проявлений заболевания. ИР- инфузионные реакции. СР-сывороточные реакции с обнаружением антихимерных антител.

курсов СНОР (100% против 18-36%) [2,26]. Несмотря на высокую частоту субъективных улучшений состояния слюнных/слёзных желёз у 36-92% больных БШ [22,23,28], объективное увеличение салива и лакримации наблюдается только у

18-46% больных с незначительной длительностью заболевания и наличием остаточной салива [23,27]. Только в последних двух исследованиях оценено влияние терапии ритуксимабом на внежелезистые проявления заболевания.

5 курсов с интервалом в 14 дней:  
1-ый день метипред 500 мг + Мабтера 500 мг,  
2-ой день метипред 500 мг + циклофосфан 1000 мг

Морфологическая картина околоушной слюнной железы ДО и ПОСЛЕ лечения

Иммуногистохимическая и молекулярная картина околоушной слюнной железы

	до лечения	после
• В-клетки CD20+	85%	25%
• Т-клетки CD3+	15%	75%
• IgM плазматич клетки	25%	2%
• Ki-67 пролиферативная активность	25%	0
• К/Л соотношение	3	1
• Моноклональность тяжелых цепей Ig (ПЦР)	есть	нет

Динамика показателей

	ДО	ПОСЛЕ
• CD19+	6,1%	0,2%
• Криоглобулины	есть	нет
• Рф	1/160	нет
• АНФ	1/320	1/160
• Сиалометрия, мл	0,5	3
• Тест Ширмера, мм	3	8



Частота положительной оценки колеблется от 50-100%, следует отметить, что в этих исследованиях использовалась комбинация с различными цитотоксическими препаратами, КПТ и полихимиотерапией, и только у одного больного использовалась монотерапия с хорошим эффектом относительно легочных проявлений заболевания [22,24,27]. Во всех опубликованных исследованиях чётко показана эффективность ритуксимаба у больных с криоглобулинемической пурпурой, гломерулонефритом, альвеолитом, стойким синовитом и стабилизация или улучшение неврологических проявлений, связанных с васкулитом [17,19,22,26,27]. Описаны отдельные случаи криоглобулинемических васкулитов рефрактерных к ритуксимабу [22,24]. Как правило, такая рефрактерность была связана с отсутствием полной деплеции CD19+ клеток в периферической крови [24], как и в настоящем исследовании, или наличием недиагностированной лимфомы до начала терапии [22]. Монотерапия ритуксимабом статистически не влияла на снижение каких-либо показателей воспалительной и иммунологической активности, за исключением достоверного снижения IgM РФ и IgA РФ у больных с БШ [23]. При использовании его в комбинации с КПТ, различными цитостатиками и полихимиотерапией, статистически достоверно снижаются уровни  $\gamma$ -глобулинов, IgG, РФ,  $\beta$ -2 микроглобулина [22,26,27], а в настоящем исследовании также достоверно снижались уровни СОЭ, IgA/ IgM, IgM РФ и переставали определяться криоглобулины у всех 8(100%) больных. В 2 случаях исчезла следовая секреция IgMк. Применение ритуксимаба позволяет снизить фоновые дозы принимаемого преднизолона [22]. Инфузионные реакции, связанные с введением препарата описывались у 30% больных в первых исследованиях [18,28] и практически не наблюдаются при введении препарата со скоростью не превышающей 100мг. в час [24]. Сывороточные реакции с обнаружением антихимерных антител описывались ранее у 30-43% больных, получавших препарат без премедикации гормональными препаратами [23,24]. При использовании 100мг метилпреднизолона в качестве премедикации минимальные клинические проявления сывороточных реакций наблюдались у 6% больных и

гриппоподобные проявления у 12% больных при первой инфузии [22]. При использовании 500мг метилпреднизолона для премедикации в нашем исследовании каких-либо побочных реакций мы не наблюдали.

В заключении следует отметить, что ритуксима эффективен при лечении железистых проявлений с ранней стадией БШ/СШ и сохранившейся остаточной секрецией секретирующих эпителиальных желёз, а также внежелезистых (криоглобулинемическая пурпура, гломерулонефрит, полинейропатия, интерстициальные поражения легких, стойкий синовит, аутоиммунная панцитопения) проявлений заболевания. Монотерапия менее эффективна по сравнению с комбинированной терапией с антилимфопрлиферативными препаратами, КПТ и полихимиотерапией в лечении НХЛ и системных проявлений БШ/СШ. Терапия хорошо переносится с минимальным количеством побочных эффектов при правильной премедикации и медленной инфузии препарата.

Дальнейшие контролируемые исследования необходимы, чтобы подтвердить эффективность Рт при лечении различных форм БШ/СШ.

#### Литература

1. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шёгрена. В кн. Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.), Ревматические болезни, М., Медицина; 1997, 196-210.
2. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопрлиферативные заболевания при болезни Шёгрена. Онкогематология 2007; 3 : 16-26.
3. Kassan S.S., Thomas T.L., Moutsopoulos H.M., et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann. Intern. Med. 1978, 89: 888-892.
4. Voulgarelis M., Dafni U.G., Isenberg D.A., et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1765-1772.
5. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шёгрена. Тер.Арх. 2006; 1, 45-49.
6. Harris N.L. Lymphoid proliferations of the salivary glands. Am.J.Clin.Pathol. 1999; 111(Suppl.1) : 94-103.
7. Васильев В.И. Болезнь Шёгрена:



клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Дис. док.мед.наук - Москва, 2007.

8. Поддубная И.В. Лечение индолентных неходжкинских лимфом. Практическая Онкология. 2004; 5(3): 203-208.

9. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2007; 1: 4-8.

10. Silverman G.J., Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders. *Arthr.Rheum.* 2003; 48(6): 1484-1491.

11. Cohen S.B. B-cell depletion for rheumatic disease: where are we? *Med.Gen.Med.* 2005 ; 7(2):1-13.

12. Родионова Е.Б., Васильев В.И., Прокопенко В.Д., Логвиненко О.А. Антигенпредставляющие клетки лимфогистиоцитарного инфильтрата при болезни Шёгрена. Научно-практическая ревматология. 2006; 3 : 16-20.

13. Harris N., Jaffe E., Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann.Oncol.* 1999; 10 : 1419-1432.

14. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report on the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971; 31 : 1860-1861.

15. Shih W.J., Ghesani N., Hongming Z. et al. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin. Nucl.Med.* 2002; 27: 142-143.

16. Somer B.G., Tsai D.E., Downs L. et al. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthr.Rheum.* 2003; 49(3) : 394-398.

17. Voulgarelis M., Giannouli S., Anagnostou D., Tzioufas A.G. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone [CHOP] for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology [Oxford].* 2004; 43: 1050-1053.

18. Harner R.S., Jockson L.W., Drabick J.J. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone

lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. *Rheumatology [Oxford].* 2004; 43 : 1309-1310.

19. Ramos-Casals M., Lopez-Guillermo A., Brito-Zeron P. et al. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus.* 2004; 13: 969-971.

20. Pijpe J., Imhoff G.W., Vissink A. et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjogren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann.Rhtum.Dis.* 2005; 64: 958-960.

21. Ring T., Kallenbach M., Praetorius J. et al. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. *Clin.Rheumatol.* 2006; 25 : 891-894.

22. Serror 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) : 351-358.

23. Pijpe P., van Imhoff G.W., Spijkervet F.K., et al. Rituximab treatment in patients with Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005, 52 (9), 2740-2750.

24. Deyauchelle-Pensec V., Penneç Y., Morvan J. et al. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of Rituximab (Anti-CD20). *Arthr.Rheum.* 2007; 57(2) : 310-317.

25. Cavalli F., Isaacson P.G., Gascoyne R.D., Zucca E. MALT Lymphas. *Hematology.* 2001; 241-258

26. Voulgarelis M., Giannouli S., Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M. Long term remission of Sjogren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 : 1033-1037.

27. Васильев В.И., Соловьев С.К., Логвиненко О.А., Насонов Е.Л. Успешное применение Ритуксимаба при "катастрофическом" течении системной красной волчанки с синдромом Шёгрена. Научно-практическая ревматология. 2006; 3 : 33-37.

28. Gottenberg J.E., Guillevin L., Lambotte O. Et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann. Rheum.Dis.* 2005; 64: 913-920

