

Оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия) при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики

Б.Д. Чальцев¹, В.И. Васильев², А.В. Торгашина¹, Ю.И. Хван¹, Е.Б. Родионова³,
Е.И. Селифанова⁴, Т.Н. Сафонова², Л.А. Семенова¹, М.В. Бурцева¹, С.И. Глухова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ООО «Ревмоцентр» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4
³ООО «Лечебный центр» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Т. Фрунзе, 15/1
⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Revmostr LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Krasnoselskaya str., 4
³Treatment Center LLC 119021, Russian Federation, Moscow, T. Frunze str., 15/1
⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Цель исследования — оценить эффективность длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (РТМ) при болезни Шёгрена (БШ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 53 пациента с БШ, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций 2016 г., а также российским критериям 2001 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2024 г. и получавших длительную терапию РТМ (российский биоаналог — Ацеллбия (АО «БИОКАД», п. Стрельна). В динамике оценивались клинические и лабораторные признаки активности болезни, результаты стоматологических и офтальмологических тестов, а также частота возникновения новых системных проявлений и лимфом. **Результаты.** Медиана длительности терапии РТМ составила 27 [19; 55] мес., суммарной дозы препарата — 4 [3,5; 5,5] г. До назначения РТМ у 13 (25%) пациентов имелись рецидивирующие паротиты, которые на фоне терапии РТМ во всех случаях были купированы. Стойкое увеличение слюнных желез отмечалось у 10 (20,4%) пациентов, у 9 из них оно было купировано. Констатирован статистически значимый прирост количества слюны по данным стимулированной сиалометрии (с 1,5 [0,5; 3] до 2,4 [1,4; 3,5] мл; $p=0,002$); нарастание количества слюны выявлено у 51% пациентов, стабилизация — у 28,6%, уменьшение — у 20,4%. При оценке динамики состояния слюнных желез по данным ультразвукового исследования размеры гипозоженных аваскулярных образований значимо уменьшились (с 1,8 [1,3; 2,3] до 1,3 [1,1; 1,5] мм; $p<0,001$). По индексу ультразвуковой активности стабилизация отмечена у 67,4%, улучшение — у 27,9%, ухудшение — у 4,7% пациентов. При изучении сиалографической динамики размеры полостей, заполненных контрастным препаратом, статистически значимо уменьшились (с 1,5 [1,5; 2,5] до 1,0 [0; 1,5] мм; $p<0,001$). При оценке сиалографических стадий стабилизация отмечена у 67,5%, улучшение — у 32,5% пациентов, ухудшения не было ни в одном случае. При исследовании состояния слезных желез констатировано статистически значимое нарастание лакримации по данным стимулированного теста Ширмера (с 6 [3,75; 12] до 8 [5; 15] мм; $p=0,005$); прирост количества выделяемой слезы отмечен у 38% пациентов, стабилизация — у 40,6%, уменьшение — у 21,4%. Отмечалась тенденция к нарастанию времени разрыва слезной пленки, однако статистически не значимая (с 5 [3,75; 9,25] до 5,5 [4; 9] с; $p=0,35$). Эпителиопатия роговицы на фоне терапии была купирована у 44% и сохранялась у 56% пациентов; ухудшение состояния роговицы в ходе лечения отмечалось у единичных больных, при этом случаев образования язвы или прободения роговицы не зарегистрировано. На фоне терапии констатировано статистически значимое снижение изначально повышенной скорости оседания эритроцитов, уровней гамма-глобулинов, IgG, IgA, IgM, ревматоидного фактора, нарастание концентрации С3-компонента комплемента, купирование моноклональной гаммапатии, в то время как динамика уровней С4-компонента комплемента и криоглобулинов была разнонаправленной. Медиана длительности деплеции В-лимфоцитов составила 5 [4; 6] мес., а поддерживать постоянную деплецию удавалось только у 59,6% пациентов. На фоне терапии индекс системной активности БШ (ESSDAI, EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) статистически значимо снизился (его медиана уменьшилась с 5 [2; 8] до 1 [0; 3]; $p<0,001$), а минимальное клинически значимое улучшение по данному индексу достигнуто у 66,6% пациентов. В ходе наблюдения у 1 пациентки развилось новое поражение кожи (по типу волчанки обморожения), других новых системных проявлений зарегистрировано не было, как и случаев развития лимфомы.

Заключение. По данным ретроспективного исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, длительная терапия отечественным биоаналогом РТМ в большинстве случаев (60–80%) приводила к стабилизации или улучшению различных проявлений БШ. РТМ может применяться в лечении не только системных, но и железистых проявлений БШ. При этом, учитывая отсутствие оптимального ответа на терапию РТМ в ряде случаев БШ, требуется изучение эффективности препаратов, вызывающих более глубокую деплецию В-лимфоцитов.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена, ритуксимаб, MALT-лимфома

Для цитирования: Чальцев БД, Васильев ВИ, Торгашина АВ, Хван ЮИ, Родионова ЕБ, Селифанова ЕИ, Сафонова ТН, Семенова ЛА, Бурцева МВ, Глухова СИ. Оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия) при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):286–297.

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF LONG-TERM THERAPY WITH RUSSIAN RITUXIMAB BIOSIMILAR IN SJÖGREN'S DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE

Bogdan D. Chaltsev¹, Vladimir I. Vasilyev², Anna V. Torgashina¹, Yulia I. Khvan¹, Ekaterina B. Rodionova³,
Elena I. Selifanova⁴, Tatiana N. Safonova², Lyudmila A. Semenova¹, Marina V. Burtseva¹, Svetlana I. Glukhova¹

The aim — to evaluate the effectiveness of long-term therapy with Russian rituximab (RTX) biosimilar in Sjögren's disease (SjD) in real-life clinical practice.

Контакты: Чальцев
Богдан Дмитриевич,
bodya92@inbox.ru
Contacts:
Bogdan Chaltsev,
bodya92@inbox.ru

Поступила 18.02.2025
Принята 29.04.2025

Materials and methods. The retrospective study included 53 patients with SjD (Russian 2001 criteria and ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 criteria), observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2017 to 2024 and receiving long-term RTX therapy (Russian biosimilar Acellbia®, BIOCAD). The signs of clinical and laboratory activity of the disease, stomatological and ophthalmological tests, as well as the incidence of new systemic manifestations and lymphomas were assessed dynamically.

Results. The median duration of RTX therapy was 27 [19; 55] months, and the median total dose was 4 [3.5; 5.5] g. Before the therapy, 13 (25%) patients had recurrent parotitis, which was relieved in all patients during the therapy. Persistent enlargement of the salivary glands was observed in 10 (20.4%) patients, in 9 of them it was relieved. A significant increase in stimulated saliva flow was found (from 1.5 [0.5; 3] to 2.4 [1.4; 3.5] ml; $p=0.002$), an increase in salivation was found in 51% of patients, stabilization in 28.6%, and deterioration in 20.4%. When assessing the ultrasound dynamics of the salivary glands, the size of hypoechoic avascular lesions significantly decreased (from 1.8 [1.3; 2.3] to 1.3 [1.1; 1.5] mm; $p<0.001$), and according to the ultrasound activity index, stabilization was noted in 67.4% of patients, improvement in 27.9%, and deterioration in 4.7% of patients. When assessing the dynamics of sialography, the size of cavities significantly decreased (from 1.5 [1.5; 2.5] to 1.0 [0; 1.5] mm; $p<0.001$), and according to the assessment of sialographic stages, stabilization was noted in 67.5% of patients, improvement in 32.5% of patients, and deterioration was not noted in any patient. When assessing the lacrimal glands function, a significant increase in lacrimation was found according to the stimulated Schirmer's test (from 6 [3.75; 12] to 8 [5; 15] mm; $p=0.005$); an increase in lacrimation was noted in 38% of patients, stabilization in 40.6%, and a decrease in 21.4%. When assessing the tear break-up time, a tendency towards its increase was noted, but statistically insignificant (from 5 [3.75; 9.25] to 5.5 [4; 9] sec; $p=0.35$). Corneal epitheliopathy during the therapy was relieved in 44% and persisted in 56% of patients; worsening of corneal epitheliopathy during the treatment was observed in a few patients, while no cases of ulcer formation or perforation of the cornea were recorded. During the therapy, a significant decrease in the levels of erythrocyte sedimentation rate, gamma globulins, IgG, IgA, IgM, rheumatoid factor, an increase in the C3 complement level, and the elimination of monoclonal gammopathy were observed, while the dynamics of the C4 complement level and cryoglobulinemia were multidirectional. The median duration of B lymphocyte depletion was 5 [4; 6] months, constant depletion could be maintained only in 59.6% of patients. During the therapy, the SjD systemic activity index (ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) significantly decreased (from 5 [2; 8] to 1 [0; 3] points; $p<0.001$), and minimal clinically important improvement of this index was achieved in 66.6% of patients. During the observation, one patient developed a new skin lesion (lupus chilblain); no other new systemic manifestations or lymphomas were registered.

Conclusion. According to our retrospective study conducted in real-life clinical practice, long-term therapy with Russian RTX biosimilar in most cases (60–80%) led to stabilization or improvement of SjD manifestations. RTX can be used to treat not only systemic but also glandular manifestations of the disease. Given the lack of an optimal response to RTX therapy in a number of SjD patients, it is necessary to study the effectiveness of drugs that lead to a deeper depletion of B lymphocytes.

Key words: Sjogren's disease, rituximab, MALT-lymphoma

For citation: Chaltsev BD, Vasilyev VI, Torgashina AV, Khvan YuI, Rodionova EB, Selifanova EI, Safonova TN, Semenova LA, Burtseva MV, Glukhova SI. Evaluation of effectiveness of long-term therapy with Russian rituximab biosimilar in Sjogren's disease in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):286–297 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-286-297

Введение

Болезнь Шёгрена (БШ) — это хронический системный иммуноопосредованный эпителиит [1]. В ходе заболевания особый субтип В-лимфоцитов инвазивно поражает эпителиальные клетки выводных протоков слюнных и слезных желез, что приводит к формированию типичного для БШ морфологического паттерна под названием «лимфоэпителиальное поражение» (ЛЭП), по мере прогрессирования которого неуклонно ухудшается функция слюнных и слезных желез [2]. Также нередко страдают эпителиоциты других органов (дыхательных и желчных путей, почечных канальцев, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и др.), что при длительном течении болезни может привести к нарушению их функции. Наряду с поражением экзокринных желез, у части пациентов развиваются системные проявления, такие как артралгии/артрит, миалгии, синдром хронической усталости, а также поражение внутренних органов (васкулит, гломерулонефрит, поражение

центральной и периферической нервной системы, интерстициальные заболевания легких и др.) [3]. В 3–17% случаев БШ осложняется развитием лимфопролиферативных заболеваний [3–5].

С учетом современных представлений о патогенезе БШ, центральным звеном которого большинство исследователей считают взаимодействие эпителиальных клеток выводных протоков слюнных желез и В-лимфоцитов [6], а также обнадеживающих данных серий клинических наблюдений и первых клинических испытаний ритуксимаба (РТМ) при БШ [7, 8] наибольшие надежды в терапевтическом плане традиционно ассоциируются с применением препаратов, вызывающих деплецию В-лимфоцитов. Однако в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы TEARS [9] и TRACTISS [10], посвященных изучению эффективности РТМ при БШ, не достигнуты первичные конечные точки, отражающие эффективность терапии. Отрицательные результаты РКИ, несмотря на большое

количество вопросов к плану этих исследований [11], привели к тому, что в международных клинических рекомендациях [12, 13] РТМ рассматривается только в качестве терапии «спасения», а подходов к системной противовоспалительной терапии БШ не предлагается ввиду недостаточной доказательной базы. Эксперты сходятся во мнении об эффективности РТМ при многих системных проявлениях болезни, однако существующие подходы к терапии железистых проявлений по своей сути являются симптоматическими, что приводит к неуклонному прогрессированию БШ. Кроме того, за короткий период наблюдения в РКИ невозможно оценить влияние препарата на риск развития системных проявлений и лимфом, которые являются основными причинами смерти пациентов с БШ [3, 14]. Поэтому в настоящее время выбор оптимальной терапевтической тактики при БШ остается во многом нерешенной задачей.

Цель исследования — оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 53 пациента с БШ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2024 г. и получавших терапию РТМ (российский биоаналог — Ацеллбия (АО «БИОКАД», п. Стрельна), в отношении которого ранее при ревматоидном артрите была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату [15]). Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Диагноз БШ устанавливали на основании комплексного стоматологического, офтальмологического и иммунологического обследования; все пациенты соответствовали критериям БШ Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [16], а также российским критериям 2001 г. [3]. Лечение РТМ проводилось в режиме «off-label» (вне показаний) по решению врачебной комиссии; препарат вводили внутривенно капельно в дозе 2000 мг в первый месяц, затем по 500–1000 мг каждые 4–6 месяцев в зависимости от динамической оценки уровня В-лимфоцитов периферической крови (при восстановлении их циркуляции введение осуществлялось ранее, чем через 6 месяцев, при сохранении деплеции — каждые 6 месяцев). В качестве премедикации перед каждой инфузией РТМ использовали метилпреднизолон 500–250 мг внутривенно капельно, а также хлоропирамин 1 мл внутривенно. В ходе наблюдения не было получено новых сигналов по безопасности РТМ, однако главной задачей нашего ретроспективного исследования была оценка эффективности длительной терапии РТМ, ввиду чего были включены только пациенты, получавшие РТМ в течение 12 и более месяцев. Больные, у которых на ранних этапах развивалась непереносимость терапии, требующая ее отмены, или терапия была прекращена по немедицинским причинам, не включались в исследование. Легкие инфузионные реакции отмечались у 3 (5,6%) из включенных пациентов, гипогаммаглобулинемия легкой степени — у 6 (11,3%), у 1 из них она была ассоциирована с нарастанием частоты инфекций верхних дыхательных

путей и потребовала отмены препарата, в остальных случаях снижение уровня гамма-глобулинов не ассоциировалось с повышением частоты или тяжести инфекций.

Динамическое обследование осуществлялось как минимум через 1 год от начала лечения. Учитывая данные об эффективности РТМ при многих системных проявлениях [12–14], основной фокус настоящего анализа был направлен на оценку динамики преимущественно железистых проявлений. Оценивались клинические (выраженность субъективного ощущения сухости во рту и глазах, частота рецидивирующего и стойкого увеличения слюнных желез, а также частота и тяжесть системных проявлений болезни по индексу ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) [17] и лабораторные (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни гамма-глобулинов, IgG, IgM, IgA, ревматоидного фактора (РФ), криоглобулинов, моноклональной гаммапатии, С3- и С4-компонентов комплемента) признаки активности болезни; результаты стоматологических (стимулированная сиалометрия, контрастная сиалография, ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, биопсия малых слюнных желез (МСЖ)) и офтальмологических (стимулированный тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, окраска эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями) тестов; оценивалась частота возникновения новых случаев лимфом (пациенты с диагнозом лимфомы, установленным до лечения, исключались из анализа) и системных проявлений. Стимулированная сиалометрия проводилась стоматологом-экспертом по стандартной методике [18]. Динамика сиалографических изменений ретроспективно оценивалась двумя независимыми стоматологами-экспертами, определялись стадии поражения, согласно классификации Rubin и Holt, которая предполагает градации от I до IV стадии [19], оценивалась динамика размеров полостей в паренхиме слюнной железы. Оценка динамики поражения слюнных желез по данным УЗИ осуществлялась опытным врачом функциональной диагностики с использованием аппарата GE LOGIQ 9 (GE Healthcare, США) с установлением степени активности по индексу SGUS OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials Salivary Gland Ultrasonography Scoring System), который имеет градации от 0-й до 3-й степени [20], а также с определением размеров типичных для БШ гипозохогенных образований в паренхиме слюнных желез. Гистологическое исследование МСЖ проводилось экспертом-морфологом; при обнаружении очагов лимфоидной инфильтрации подсчитывалось количество лимфоидных элементов в очаге. Результат считался положительным при обнаружении в биоптате хотя бы одного фокуса инфильтрации, состоящего из 50 и более лимфоидных элементов [21]. Стимулированный тест Ширмера, время разрыва слезной пленки и окраска эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями оценивались офтальмологом-экспертом по стандартным методикам [22].

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием приложения MS Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались медианой, 25-м и 75-м процентилями; качественные — абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения.

При сравнении полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона, z-критерий для сравнений долей, парный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрический тест Вилкоксона. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В исследуемой группе закономерно преобладали женщины (50:3). У 44 (83%) пациентов имелась изолированная БШ, еще у 9 (17%) — ее сочетание с одним или несколькими другими системными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный

артрит ($n=5$), аутоиммунные заболевания печени ($n=5$), системную склеродермию ($n=3$). Медиана длительности терапии РТМ составила 27 [19; 55] месяцев, а медиана суммарной дозы препарата — 4 [3,5; 5,5] г. У двух третей пациентов в нашей группе РТМ был первым используемым системным противоревматическим препаратом; треть пациентов до РТМ получали другие системные противоревматические препараты. РТМ в режиме монотерапии получали 27 (51%) пациентов, 26 (49%) — в комбинации с другими противоревматическими препаратами: 21 — с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК) *per os*, в единичных случаях использовался также гидроксихлорохин и/или цитостатики. Шестерым пациентам перед началом терапии РТМ проводился плазмаферез в связи с выраженной гипергаммаглобулинемией.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с болезнью Шёгрена, включенных в исследование ($n=53$)

Параметры	Значение
Женщины:мужчины, n	50:3
Возраст дебюта БШ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [30; 52]
Возраст на момент постановки диагноза БШ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [36; 56]
Длительность наблюдения (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [24; 57]
Длительность терапии РТМ (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	27 [19; 55]
Суммарная доза РТМ (г), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3,5; 5,5]
Системная терапия до РТМ, n (%)	17 (32)
ГК	13
ГХХ	9
Сульфасалазин	2
ЛЕФ	3
МТ	3
ЦФ	1
Хлорбутин	1
Системная терапия совместно с РТМ, n (%)	26 (49)
ГК	21
ГХХ	5
ЛЕФ	2
ММФ	2
ПФ	6
АЗА	2
ЦФ	3
МТ	3
Стимулированная сиалометрия (мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 2,5 мл и более за 5 мин)	1,5 [0,5; 3]
Стимулированный тест Ширмера (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 10 мм и более за 5 мин)	6 [3,75; 12]
Время разрыва слезной пленки (с), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 10 с и более)	5 [1; 15]
Рецидивирующие паротиты, n (%)	13/52 (25)
Сухость во рту, n (%)	46 (86,8)
Сухость в глазах, n (%)	44 (83)
Стойкое увеличение ОУСЖ, n (%)	10/49 (20,4)
Эпителиопатия роговицы (по данным окраски флюоресцеином), n (%)	25/42 (59,5)
АНФ+, n (%)	53 (100)
анти-Ro+, n (%)	43 (81)
анти-La+, n (%)	29 (54,7)
РФ+, n (%)	36 (68)
РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–15 МЕ/мл)	98 [53,25; 182,75]
Повышение СОЭ, n (%)	18 (34)
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–30 мм/ч)	46 [40,25; 73,25]
Гипергаммаглобулинемия, n (%)	26 (49)
% гамма-глобулинов от общего белка, Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 11–19%)	29,45 [24; 32,75]
Повышение уровня IgG, n (%)	26 (49)

Параметры	Значение
IgG (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 7–16 г/л)	25,45 [20,8; 28,2]
Повышение уровня IgM, n (%)	4 (2,1)
IgM (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,4–2,3 г/л)	3,1 [2,8; 3,7]
Повышение уровня IgA, n (%)	10 (5,3)
IgA (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,7–4 г/л)	5,1 [4,6; 5,4]
Криоглобулинемия, n (%)	3 (5,6)
Моноклональная гаммапатия, n (%)	4 (7,5)
Снижение уровня С3, n (%)	7 (13,2)
Снижение уровня С4, n (%)	4 (7,5)
Размеры полостей по данным сиалографии (48 пациентов) (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,5; 2,5]
Стадии по сиалографии, n:	
I	9
II	16
III	16
IV	7
Размеры гипозогенных образований в паренхиме слюнных желез по данным УЗИ (n=43) (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,3; 2,3]
Индекс SGUS OMERACT (n=43)	
0 (без изменений)	2
1	1
2	16
3	24
Хронический сиалоаденит МСЖ по данным морфологического исследования, n (%)	39/39 (100)
ESSDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]

Примечание: БШ – болезнь Шёгрена; РТМ – ритуксимаб; ГК – глюкокортикоиды; ГХХ – гидроксихлорохин; ЛЕФ – лефлуномид; МТ – метотрексат; ЦФ – циклофосфамид; ММФ – микрофенолата мопетил; ПФ – плазмаферез; АЗА – азатиоприн; ОУСЖ – околоушные слюнные железы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; УЗИ – ультразвуковое исследование; SGUS OMERACT – индекс ультразвуковой активности поражения слюнных желез (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials Salivary Gland Ultrasonography Scoring System); МСЖ – малые слюнные железы; ESSDAI – индекс системной активности болезни Шёгрена (EULAR Sjgren's Syndrome Disease Activity Index) [17]

Оценка динамики поражения слюнных желез и глаз при болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом

До назначения РТМ рецидивирующие паротиты отмечались у 13 (25%) из 53 пациентов с БШ; после начала терапии эпизодов рецидивирующего паротита не отмечал ни один пациент. Стойкое увеличение околоушных слюнных желез (ОУСЖ) отмечалось у 10 (20,4%) из 49 пациентов; на фоне терапии оно сохранялось только у 1 пациентки, при этом размер слюнных желез у нее значительно уменьшился (с III до I степени). Сухость во рту до начала терапии отмечалась у 46 (86,8%) пациентов, у 24 (52,2%) из них на фоне лечения она уменьшилась, у 16 (34,8%) – не изменилась, у 6 (13%) – полностью купировалась, а нарастания сухости во рту за время наблюдения не отметил ни один пациент. Сухость в глазах наблюдалась у 44 (83%) пациентов, у 25 (56,8%) из них на фоне лечения она уменьшилась, у 16 (36,4%) – не изменилась, у 3 (6,8%) – полностью купировалась. Один пациент, у которого не было сухости в глазах до лечения, на фоне терапии отметил ее появление. Динамика саливации по данным стимулированной сиалометрии на фоне терапии оценена у 49 пациентов (рис. 1): констатирован статистически значимый прирост количества слюны (его медиана увеличилась с 1,5 [0,5; 3] до 2,4 [1,4; 3,5] мл;

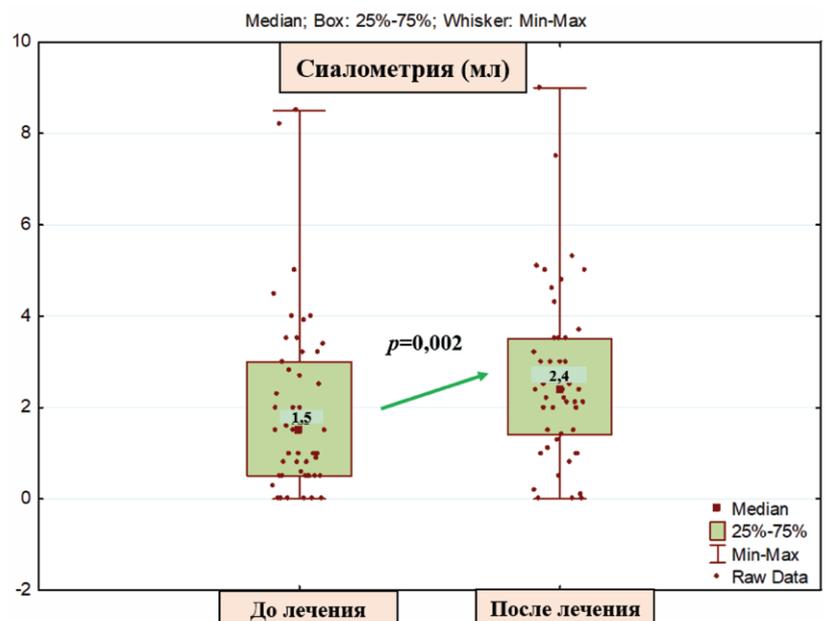


Рис. 1. Динамика саливации по данным стимулированной сиалометрии на фоне терапии у 49 пациентов с болезнью Шёгрена

$p=0,002$; рис. 1). Нарастание количества слюны по данным стимулированной сиалометрии констатировано у 25 (51%) из 49 пациентов, стабилизация – у 14 (28,6%), уменьшение – у 10 (20,4%).

Биопсия МСЖ в динамике выполнена у 6 пациентов, у 2 из них инфильтрата в МСЖ при повторной биопсии не выявлено (рис. 2), у 3 из 6 плотность инфильтрата снизилась, а еще у 1 – не изменилась. Индекс морфологической активности БШ focus score, который имеет градацию от 0 до 12 баллов [21], в динамике определялся у 3 пациентов, у каждого из которых величина индекса снизилась: с 5,4 до 1,3; с 2,96 до 1,0; с 2 до 0 баллов соответственно.

У 43 пациентов динамика поражения слюнных желез оценивалась с помощью УЗИ. Размеры типичных для БШ гипоехогенных аваскулярных образований статистически значимо уменьшились – с 1,8 [1,3; 2,3] до 1,3 [1,1; 1,5] мм ($p < 0,001$; рис. 3). При оценке ответчиков и неответчиков по индексу ультразвуковой активности SGUS OMERACT, который имеет градации от 0-й до 3-й степени [20], стабилизация отмечена у 29 (67,4%), улучшение – у 12 (27,9%), ухудшение – у 2 (4,7%) пациентов.

Оценка динамики поражения слюнных желез по данным контрастной сиалогграфии проводилась у 40 пациентов (рис. 4). Размеры типичных

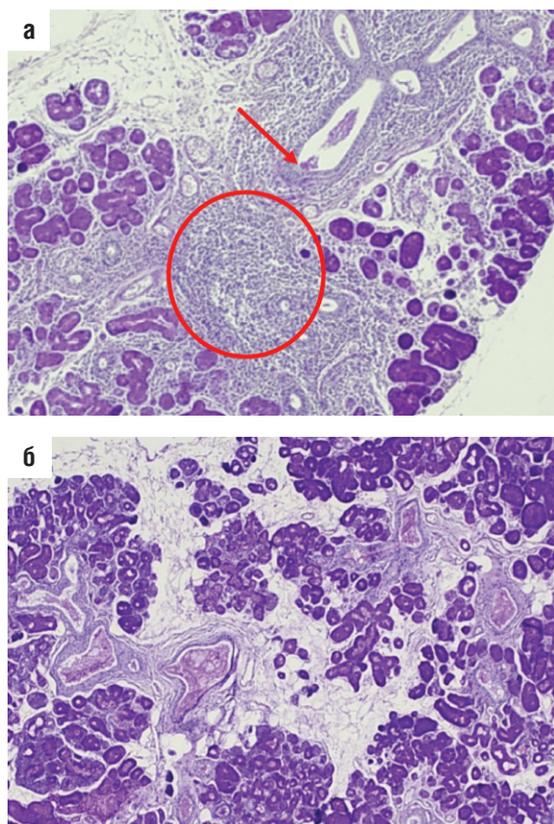


Рис. 2. Динамическая оценка биоптатов малых слюнных желез у пациентки с болезнью Шёгрена на фоне терапии; периодическое окрашивание кислотой Шиффа; ув. $\times 50$: а – до лечения: гиперплазия эпителия внутридолькового протока (стрелка), перидуктальная лимфоплазмощитарная воспалительная инфильтрация свыше 200 клеток в фокусе (окружность); б – после 7 лет лечения: внутридольковые протоки, некоторые с гиперплазией, некоторые кистозно расширены с уплощением эпителия, единичные рассеянные лимфоплазмощитарные клетки

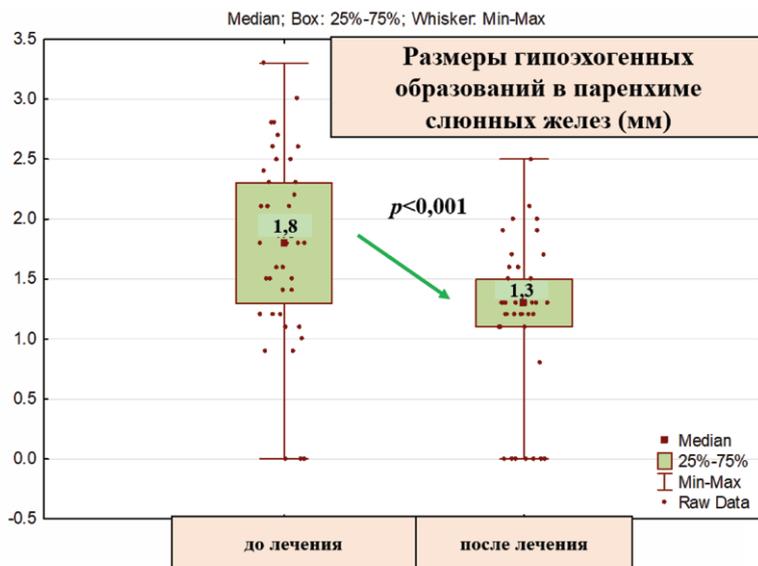


Рис. 3. Динамика изменений слюнных желез на фоне терапии у 43 пациентов по данным ультразвукового исследования

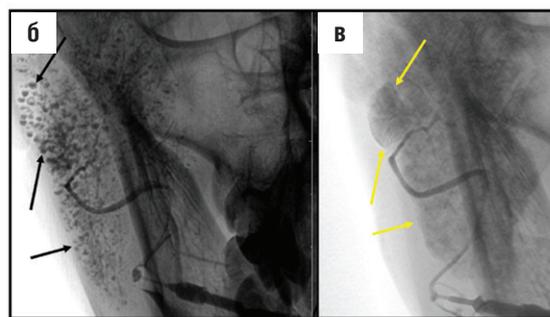
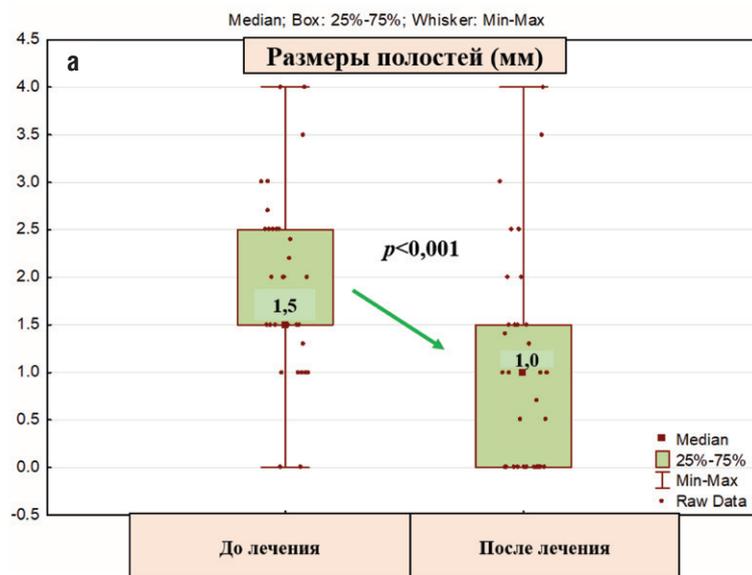


Рис. 4. Динамика сиалографической картины на фоне терапии у 40 пациентов: а – динамика размеров типичных для болезни Шёгрена полостей в паренхиме слюнных желез; б, в – сиалографические снимки, на которых представлена динамика изменений у пациентки на фоне 5 лет терапии ритуксимабом: определяемые до терапии множественные (черные стрелки) диффузно рассеянные мелкие и крупные полости в паренхиме железы (III стадия поражения) после лечения не определяются, на их месте обнаруживаются мелкие протоки, изменения по типу «облачков» и мелкие плохо очерченные полости (желтые стрелки; I стадия поражения), что говорит о частичной репарации слюнной железы

для БШ полостей, заполненных контрастным препаратом, статистически значимо уменьшились – с 1,5 [1,5; 2,5] до 1,0 [0; 1,5] мм ($p < 0,001$). При подсчете ответчиков и неответчиков по классификации Rubin и Holt, которая предполагает градации от I до IV стадии [19], стабилизация наблюдалась у 27 (67,5%), улучшение – у 13 (32,5%) пациентов, ухудшение не отмечено ни в одном случае.

Динамика поражения глаз на фоне терапии оценивалась у 42 пациентов (рис. 5). Констатируется нарастание лакримации по данным стимулированного теста Ширмера (с 6 [3,75; 12] до 8 [5; 15] мм; $p = 0,005$). Прирост количества выделяемой слезы по данным стимулированного теста Ширмера отмечен у 16 (38%), стабилизация – у 17 (40,6%), а уменьшение – у 9 (21,4%) пациентов. При оценке динамики времени разрыва слезной пленки отмечена тенденция к его нарастанию, однако статистически не значимая (с 5 [3,75; 9,25] до 5,5 [4; 9] с; $p = 0,35$). Эпителиопатия роговицы до лечения обнаруживалась у 25 из 42 пациентов, на фоне терапии она была купирована у 11 (44%) и сохранялась у 14 (56%) из них. Нитчатый кератит до терапии имелся у 2 пациентов, на фоне лечения он сохранялся у обоих, а также появился у одного пациента, не имевшего его ранее. У 3 из 17 пациентов, не имевших до лечения эпителиопатии роговицы, она возникла в ходе лечения. Ни одного эпизода язвы или прободения роговицы в ходе наблюдения не зарегистрировано.

Оценка динамики лабораторных показателей активности болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом

На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение изначально повышенных значений СОЭ, уровня гамма-глобулинов, IgG, IgA, IgM, РФ (табл. 2). При этом уровень антинуклеарного фактора, определявшегося на субстрате Нер-2 клеток и анти-Ro/SS-A в динамике, статистически значимо не менялся, а нормализация концентрации РФ отмечена только у 4 из 36 пациентов, у остальных сохранялось ее повышение. Моноклональная гаммапатия до лечения выявлялась у 4 пациентов, на фоне лечения она была купирована у каждого из них. Криоглобулинемия до лечения выявлялась у 3 пациентов (2 случая смешанной моноклональной (СМК), 1 случай смешанной поликлональной (СПК) криоглобулине-

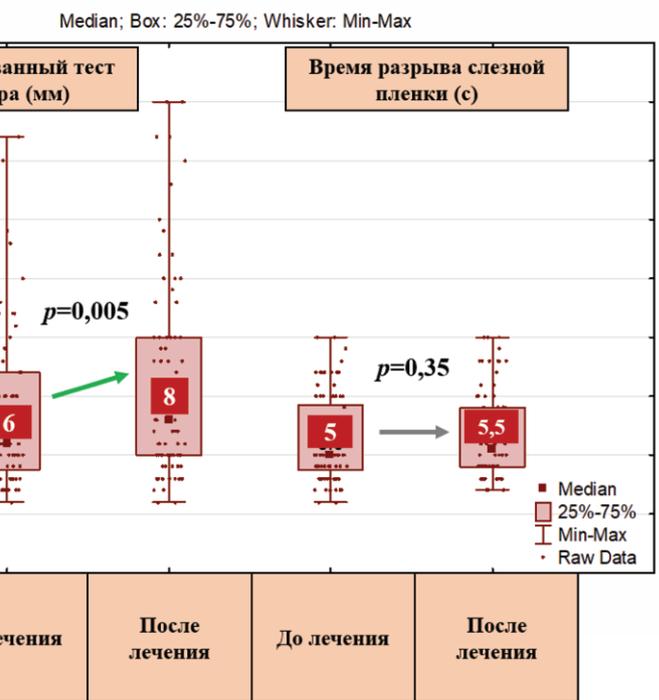


Рис. 5. Динамика объективных показателей состояния глаз на фоне терапии (n=42)

мии). На фоне терапии у одного пациента с СПК она была купирована, еще у одного результат определения криоглобулинов снизился с +4 до +2, а еще у одного остался неизменным (+1). Снижение уровня С3-компонента комплемента до терапии отмечалось у 7 пациентов, во всех случаях отмечено его нарастание на фоне лечения – с 0,78 [0,75; 0,8] до 0,95 [0,79; 0,95] г/л ($p = 0,003$). Снижение концентрации С4-компонента комплемента до назначения РТМ наблюдалось у 4 пациентов, у 2 из них на фоне лечения отмечено ее нарастание (с 0,05 до 0,1 г/л и с 0,085 до 0,138 г/л соответственно), а еще у 2 она уменьшалась (с 0,05 до 0,03 г/л и с 0,078 до 0,05 г/л соответственно). У одного пациента с исходно нормальным уровнем С4-компонента комплемента в ходе терапии он снизился ниже нормы (с 0,2 до 0,06 г/л), а у остальных остался в пределах нормальных значений. Длительность деплеции В-лимфоцитов на фоне лечения РТМ регулярно оценивалась у 47 пациентов, ее медиана составила 5 [4; 6] месяцев. При этом у 23 (49%) пациентов длительность периодов деплеции в ходе лечения составляла 6 и более месяцев, а у остальных 24 (51%) она была меньше 6 месяцев. Несмотря на более частое введение РТМ в ряде случаев (при восстановлении циркуляции В-лимфоцитов ранее, чем через 6 месяцев), поддерживать постоянную деплецию В-лимфоцитов удавалось только у 28 (59,6%) пациентов, а у остальных 19 (40,4%) стойкая деплеция не достигнута.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей активности болезни Шёгрена на фоне терапии

Параметры	До лечения	После лечения	p
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–30 мм/ч)	46,5 [40,25; 73,25]	19,5 [17; 28,5]	<0,001
% гамма-глобулинов от общего белка, Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 11–19%)	29,5 [24; 32,75]	19 [16,45; 21,0]	<0,001
IgG (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 7–16 г/л)	25,5 [20,8; 28,2]	17,5 [14,25; 18,7]	<0,001
IgM (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,4–2,3 г/л)	3,1 [2,8; 3,7]	2 [1,98; 2,07]	0,067
IgA (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,7–4 г/л)	5,1 [4,6; 5,4]	3,6 [3; 3,9]	0,005
РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–15 МЕ/мл)	98 [53,25; 182,75]	38 [18,5; 132]	<0,001

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; РФ – ревматоидный фактор

Оценка динамики системных проявлений болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом

Системные проявления в настоящем исследовании выявлялись у 33 (62%) пациентов, наиболее частыми из них были поражение суставов (артралгии/артрит – $n=30$ (56,6%)); иммунологические нарушения (гипергаммаглобулинемия – $n=26$ (49%); гипокомplementемия – $n=7$ (13,2%); криоглобулинемия – $n=3$ (5,6%)); кожный васкулит ($n=12$ (22,6%)); интерстициальное поражение легких ($n=6$ (11,3%)); лимфаденопатия ($n=5$ (9,4%)); периферическая нейропатия ($n=2$ (3,8%)). На фоне терапии большинство системных проявлений характеризовались стабилизацией или улучшением, а индекс системной активности ESSDAI статистически значимо снизился – с 5 [2; 8] баллов ($p<0,001$; рис. 6). При этом используемая при проведении РКИ оценка минимального клинически значимого улучшения (МЧИ, minimal clinically important improvement) [17], определяемого как уменьшение индекса ESSDAI на 3 и более пункта, осуществлена у 33 пациентов, у которых индекс ESSDAI изначально составлял 3 и более. Ответчиками по данному параметру оказались 22 (66,6%) из 33 пациентов. При динамическом наблюдении у одной позитивной по анти-Ro/SS-A пациентки, не имевшей ранее поражения кожи, на фоне лечения появились и в дальнейшем сохранялись изменения по типу волчанки обморожения. Других новых системных проявлений в ходе исследования зарегистрировано не было. За время наблюдения в настоящем исследовании не было диагностировано ни одного случая лимфомы.

Обсуждение

Общепринятые критерии оценки эффективности терапии и цели терапии при БШ не определены. Качество и продолжительность жизни пациентов с БШ неразрывно связаны с состоянием главных «органов-мишеней» болезни – слюнных и слезных желез, выраженность иммунного воспаления в которых не только закономерно влияет на их функцию, но также определяет риск развития системных и лимфопролиферативных осложнений, а значит, контроль за проявлениями болезни возможен только при контроле за состоянием слюнных и слезных желез [3, 23, 24]. В посвященных оценке эффективности РТМ при БШ РКИ TEARS [9] и TRACTISS [10] в качестве первичных конечных точек оценивались субъективные параметры динамики выраженности сухости и утомляемости по визуальной аналоговой шкале, статистически значимой разницы с группой плацебо не получено, а данные о динамике объективных признаков поражения слюнных и слезных желез не были опубликованы, что вызвало немало критики [11]. В качестве вторичной конечной точки оценивалась динамика индекса системной активности ESSDAI (в который также не входят данные о поражении слюнных и слезных желез): разницы с группой плацебо также не получено, при этом исходный уровень ESSDAI в обоих исследованиях был невысоким. Вышеуказанные недостатки этих исследований стали поводом для разработки новых композитных конечных то-

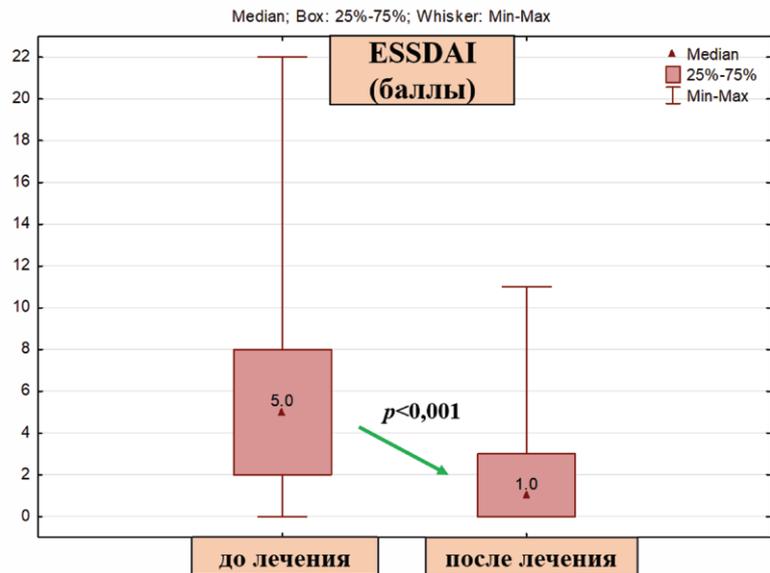


Рис. 6. Динамика индекса системной активности болезни Шёгрена ESSDAI на фоне терапии

чек (CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) и STAR (Sjögren's Tool for Assessing Response)), которые включили в себя не только динамику субъективных параметров качества жизни и системную активность, но также динамику объективных проявлений поражения слюнных и слезных желез [25, 26]. При субанализе исследования TRACTISS с использованием нового композитного индекса CRESS уже были получены статистически значимые различия с группой плацебо [25], а при оценке динамики поражения слюнных желез по данным УЗИ у 52 пациентов, включенных в исследование TRACTISS, констатировано статистически значимое и нарастающее в ходе исследования улучшение в группе РТМ в сравнении с группой плацебо [27].

Важным представляется тот факт, что в РКИ TEARS [9] и TRACTISS [10] не были представлены данные, касающиеся деплеции В-лимфоцитов в крови и тканях. Хорошо известно, что продолжительность циркуляторной деплеции В-лимфоцитов при БШ в некоторых случаях (особенно у пациентов с гипергаммаглобулинемией) может составлять всего 3–4 месяца [28, 29], а значит, постоянная потеря деплеции при стандартном введении препарата 1 раз в 6 месяцев может способствовать поддержанию В-клеточного воспаления в «органах-мишенях» и, как следствие, недостаточной эффективности терапии. При этом мы обращали внимание на то, что у части пациентов в настоящем исследовании на начальных этапах лечения при повышенном уровне гамма-глобулинов наблюдалось быстрое восстановление циркуляции В-лимфоцитов в крови, однако после снижения уровня гамма-глобулинов длительность периодов деплеции увеличивалась, что, по всей видимости, указывает на дозозависимый эффект терапии РТМ у части пациентов с БШ. Еще в 2015 г. в двойном слепом РКИ [30] оценена динамика морфологических изменений слюнных желез на фоне терапии РТМ – было показано, что после 12 недель терапии отмечалось статистически значимое снижение не только количества В-лимфоцитов, но также выраженности ЛЭП и количества эктопических герминативных центров в слюнных железах (один из предикторов развития лимфомы при БШ) в сравнении

с группой плацебо. Еще в одном исследовании была продемонстрирована значимая редукция специфического субтипа В-лимфоцитов, ответственного за формирование ЛЭП и MALT-лимфом, в ОУСЖ у пациентов с БШ через 12 недель после начала терапии РТМ, чего не происходило в группах абатацепта и плацебо [31]. В 2024 г. (спустя 7 лет после публикации первичных результатов) опубликованы данные по оценке динамики морфологических изменений МСЖ в исследовании TRACTISS [32]: было показано, что РТМ предотвращал увеличение воспалительных изменений слюнных желез и формирование эктопических герминативных центров, наблюдавшиеся в группе плацебо. Кроме того, в сравнении с плацебо РТМ статистически значимо снижал уровни иммуноглобулинов, РФ, провоспалительных цитокинов и хемокинов, повышал концентрацию С4-компонента комплемента, а также подавлял экспрессию генов, ответственных за поддержание иммунного воспаления и лимфоидную организацию. Интересно, что в данном исследовании ответчиками по композитному индексу CRESS были именно те пациенты, у которых удавалось достичь тканевой деплеции В-лимфоцитов, а от достижения циркуляторной деплеции это не зависело.

В нашем исследовании осуществлялась динамическая оценка не только субъективных, но и объективных параметров состояния слюнных и слезных желез на фоне терапии РТМ. Принципиально важным результатом настоящего исследования представляется практически полное купирование на фоне терапии РТМ как рецидивирующего, так и стойкого увеличения слюнных желез, которые, как известно, являются важнейшими факторами неблагоприятного прогноза при БШ [33]. При оценке динамики саливации у большинства пациентов констатируется улучшение или стабилизация; ухудшение отмечалось в 20% случаев. При оценке стадий паренхиматозного паротита по данным сиалографии и УЗИ также практически во всех случаях констатировалось улучшение или стабилизация; ухудшение по данным УЗИ отмечено у единичных пациентов. Сходным образом при оценке динамики лакримации ухудшение отмечалось у 21,4% пациентов, в остальных случаях констатировалась стабилизация или улучшение. Ухудшение состояния роговицы на фоне терапии наблюдалось у единичных пациентов, у большинства отмечалась стабилизация или улучшение ее состояния, хотя всем пациентам осуществлялся также и регулярный офтальмологический контроль с использованием различных местных средств, ввиду чего невозможно определить какой из факторов влиял на состояние роговицы в большей степени. Лабораторные маркеры активности БШ (СОЭ, уровень гаммаглобулинов, IgG, IgA, IgM, РФ) в нашем исследовании на фоне лечения статистически значимо снижались, а моноклональная гаммапатия была купирована у всех пациентов. При этом персистенция РФ, криоглобулинемии, разнонаправленная динамика С4-компонента комплемента, по всей видимости, свидетельствуют о неполной деплеции В-лимфоцитов в «органах-мишенях» на фоне терапии РТМ — в нашем исследовании у 40% пациентов поддерживать постоянную циркуляторную деплецию В-лимфоцитов, несмотря на более частое введение РТМ в ряде случаев, не удавалось. Системные проявления БШ у наших больных на фоне терапии РТМ в большинстве случаев поддавались контролю, минимальное клинически значимое улучшение по индексу ESSDAI наблюдалось у двух третей пациентов. Однако

в ходе наблюдения у одной позитивной по анти-Ro/SS-A пациентки отмечено появление нового поражения кожи по типу волчанки обморожения, что согласуется с описанными ранее наблюдениями при системной красной волчанке и, по всей видимости, отражает отсутствие влияния РТМ на некоторые проявления, ассоциированные с патологией оси интерферона I типа [34–37]. Других новых системных проявлений, как и случаев возникновения лимфопролиферативных заболеваний, в ходе наблюдения нами зарегистрировано не было, что является позитивным сигналом, однако, безусловно, не может служить прямым доказательством профилактического влияния препарата на риск развития данных состояний из-за ограниченного количества и длительности наблюдений, а также отсутствия контрольной группы. Таким образом, в нашем исследовании ответчиками на терапию РТМ можно считать по меньшей мере от 60 до 80% пациентов (в зависимости от того, динамику какого параметра анализировать), достигших на фоне терапии стабилизации или улучшения состояния. При этом недостаточная эффективность РТМ у части пациентов по всем или по каким-то отдельным параметрам при БШ может иметь целый ряд объяснений. В частности, в наше исследование включены пациенты с относительно сохранной секреторной функцией слюнных и слезных желез, а пациенты с деструкцией слюнных желез (IV стадия по данным сиалографии и стимулированная сиалометрия 0,5 мл и менее за 5 мин) отмечались в единичных случаях, что, вероятно, и определяло улучшение или стабилизацию железистой функции у большинства пациентов. При деструкции слюнных и слезных желез, которая часто встречается при поздней диагностике БШ, ответ на любую терапию может отсутствовать [38]. Поэтому, по всей видимости, более раннее начало терапии РТМ при БШ способствует более благоприятному исходу со стороны слюнных и слезных желез. Также очевидной причиной неэффективности РТМ у части пациентов является недостижение тканевой деплеции В-лимфоцитов по тем или иным причинам (быстрое восстановление циркуляции В-лимфоцитов и недостаточная кратность введения [28, 29], формирование антилекарственных антител [39], компенсаторное повышение уровня В-клеточного активирующего фактора (BAFF, В-cell-activating factor) [40]), что может способствовать прогрессированию как железистых, так и системных проявлений. В этой связи перспективным подходом может быть использование гуманизированных или полностью человеческих анти-CD20-антител, на фоне которого возникает более глубокая и продолжительная деплеция и реже формируются антилекарственные антитела [39], а также применение препаратов, блокирующих BAFF или его рецептор [40, 41]. Кроме того, CD20, как известно, может экспрессироваться не на всех В-лимфоцитах и не экспрессируется на плазмобластах и плазматических клетках [42, 43]. Продолжающаяся пролиферация данных клеточных популяций в тканях на фоне терапии РТМ может объяснять персистенцию серологических и клинических признаков болезни.

Очевидными ограничениями нашего исследования являются его ретроспективный дизайн и небольшое количество наблюдений, а также отсутствие контрольной группы. Кроме того, при столь медленно прогрессирующей болезни длительность наблюдения 3 года (медиана в нашем исследовании) не позволяет делать окончательных

выводов о профилактическом влиянии препарата на ряд проявлений болезни. Также малое количество оцененных в динамике биоптатов МСЖ и отсутствие их иммуногистохимических исследований не позволяет формировать полноценные выводы о состоянии слюнных желез на фоне терапии РТМ.

Заключение

По данным ретроспективного исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, длительная терапия отечественным биоаналогом РТМ в большинстве случаев (60–80%) приводила к стабилизации или уменьшению различных проявлений БШ. Среди применяющихся в ревматологической практике препаратов РТМ обеспечивает наиболее отчетливое улучшение при БШ в отношении как системных, так и железистых проявлений заболевания. При этом, учитывая патогенез БШ и отсутствие в ряде случаев оптимального ответа на терапию РТМ, наиболее перспективным направлением

в изучении БШ представляется оценка эффективности препаратов, вызывающих более глубокую деплецию В-лимфоцитов [43], а также модификация конечных точек исследований, что могло бы способствовать улучшению результатов анти-В-клеточной терапии при БШ и ее более широкому внедрению.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы № РК 125020501434-1.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: From classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):989-1010. doi: 10.1016/j.berh.2007.09.001
2. van Ginkel MS, Haacke EA, Bootsma H, Arends S, van Nimwegen JF, Verstappen GM, et al. Presence of intraepithelial B-lymphocytes is associated with the formation of lymphoepithelial lesions in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):42-48.
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шёгрена: руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjogren's syndrome: A guide for physicians. Moscow: Moscow State University Publishing House;2013 (In Russ.)].
4. Chatzis LG, Stergiou IE, Goules AV, Pezoulas V, Tsourouflis G, Fotiadis D, et al. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: Results from a harmonized dataset (1981–2021). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3576-3585. doi: 10.1093/rheumatology/keab939
5. Hernández-Molina G, Kostov B, Brito-Zerón P, Vissink A, Mandl T, Hinrichs AC, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed haematological malignancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):243-255. doi: 10.1093/rheumatology/keac205
6. Pringle S, Verstappen GM, van Ginkel MS, Nakshbandi U, Girigoria Z, Bootsma H, et al. Lymphoepithelial lesions in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients: The perfect storm? *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2434-2442. doi: 10.55563/clinexprheumatol/06an99
7. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1541-1544. doi: 10.1136/ard.2007.083865
8. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):960-968. doi: 10.1002/art.27314
9. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233-242. doi: 10.7326/M13-1085
10. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, 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
11. Arends S, Verstappen GM, de Wolff L, Pringle S, Kroese FGM, Vissink A, et al. Why do drug treatments fail in Sjögren's disease? Considerations for treatment, trial design and interpretation of clinical efficacy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(10):1187-1194. doi: 10.1080/1744666X.2023.2234641
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
13. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carty S, Ciurtin C, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(2):409-439. doi: 10.1093/rheumatology/keae152
14. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al.; GEAS-SS SEMI Registry. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):121-129.
15. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
17. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022

18. Alvarino C, Bagan L, Murillo-Cortes J, Calvo J, Bagan J. Stimulated whole salivary flow rate: The most appropriate technique for assessing salivary flow in Sjögren syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(3):e404-e407. doi: 10.4317/medora.24736
19. Blatt IM, French AJ, Holt JF, Maxwell JH, Rubin P. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1956;65(2):295-317. doi: 10.1177/000348945606500201
20. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: An OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):967-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215024
21. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al.; Sjögren's histopathology workshop group (appendix) from ESSENTIAL (EULAR Sjögren's syndrome study group). Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1161-1168. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210448
22. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-415. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013
23. Verstappen GM, Ice JA, Bootsma H, Pringle S, Haacke EA, de Lange K, et al. Gene expression profiling of epithelium-associated FcRL4⁺ B cells in primary Sjögren's syndrome reveals a pathogenic signature. *J Autoimmun*. 2020;109:102439. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102439
24. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V, Baldini C, Gandolfo S, Skopouli FN, et al. A biomarker for lymphoma development in Sjögren's syndrome: Salivary gland focus score. *J Autoimmun*. 2021;121:102648. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102648
25. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF, Verstappen GMPJ, Vehof J, Bombardieri M, et al. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): Development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e553-e562. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00122-3
26. Seror R, Baron G, Camus M, Cornec D, Perrodeau E, Bowman SJ, et al.; NECESSITY WP5-STAR development working group. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): A consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):979-989. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222054
27. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, 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
28. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1464-1477. doi: 10.1002/art.22603
29. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marcourelles P, Berthelot JM, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2016;67:102-110. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
30. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, Pollard RP, Ihrler S, van der Vegt B, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: Baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1933-1938. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304
31. Haacke EA, Bootsma H, Spijkervet FKL, Visser A, Vissink A, Kluin PM, et al. FcRL4⁺ B-cells in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *J Autoimmun*. 2017;81:90-98. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.012
32. Pontarini E, Sciaccia E, Chowdhury F, Grigoriadou S, Rivellese F, Murray-Brown WJ, et al.; Trial for Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome Study Research Group. Serum and tissue biomarkers associated with Composite of Relevant Endpoints for Sjögren Syndrome (CRESS) and Sjögren Tool for Assessing Response (STAR) to B cell-targeted therapy in the Trial of Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome (TRACTISS). *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(5):763-776. doi: 10.1002/art.42772
33. De Vita S, Isola M, Baldini C, Goules AV, Chatzis LG, Quartuccio L, et al. Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1586-1593. doi: 10.1093/rheumatology/keac470
34. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief report: Responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1586-1591. doi: 10.1002/art.39085
35. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: Current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):208-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000704
36. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-233. doi: 10.1002/art.27233
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
38. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, 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
39. Pezot M, Nocturne G, Belkhir R, Henry J, Pavy S, Seror R, et al. Obinutuzumab in patients with Sjögren's disease immunised against rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):407-408. doi: 10.1136/ard-2023-224999
40. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030
41. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0
42. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, Bruijnen STG, Safy M, Berger FH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428
43. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279

Чальцев Б.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
Васильев В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>
Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Хван Ю.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>
Родионова Е.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>
Селифанова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-7059>
Сафонова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>
Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>