

Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований

Торгашина А.В.

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

Болезнь Шёгрена (БШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией экзокринных желез, ведущей к развитию их деструкции и прогрессирующей функциональной недостаточности. Распространенность БШ составляет около 5%, что делает ее одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний. БШ зачастую имеет хроническое, медленно прогрессирующее течение.

В статье обсуждаются результаты международных клинических исследований, посвященных эффективности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) при железистых формах БШ. Рассмотрено влияние данной терапии на различные иммунологические, гистологические показатели, субъективные и объективные параметры функции желез и активность заболевания. Обсуждаются возможные причины несоответствия результатов открытых клинических исследований и рандомизированных клинических испытаний, а также предикторы эффективности терапии ритуксимабом.

Установлено, что РТМ при БШ эффективно снижает В-клеточную активность, улучшает морфологическую картину в слюнных железах и некоторые внежелезистые проявления заболевания, уменьшает сухость и слабость. Отмечается большой потенциал анти-В-клеточных препаратов в терапии БШ.

Ключевые слова: сиалоаденит; ритуксимаб; анти-В-клеточная терапия; болезнь Шёгрена; сухой синдром.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(1):85–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-92

Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials

Torgashina A.V.

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

Sjögren's disease (SD) is a chronic autoimmune disease characterized by lymphoplasmacytic infiltration of the exocrine glands, leading to the development of their destruction and progressive functional failure. The prevalence of SD is about 5%, which makes it one of the most common autoimmune diseases. SD often has a chronic, slowly progressing course.

The paper discusses the results of international clinical trials of the efficiency of anti-B-cell therapy with rituximab (RTM) for glandular SD. It considers the impact of this therapy on various immunological, histological indicators, subjective and objective parameters of glandular function, and disease activity. Possible reasons for the discrepancy between the results of open-label clinical trials and randomized clinical trials, as well as predictors for the efficiency of RTM therapy are discussed.

It has been found that RTM used to treat SD effectively reduces B-cell activity, improves the morphological pattern in the salivary glands and some extraglandular manifestations of the disease, and diminishes dryness and weakness. Anti-B-cell drugs have a great potential to treat SD.

Keywords: sialadenitis; rituximab; anti-B-cell therapy; Sjögren's disease; dry syndrome.

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV. Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):85–92 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-92

Болезнь Шёгрена (БШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией экзокринных желез, ведущей к развитию их деструкции и прогрессирующей функциональной недостаточности [1].

Распространенность БШ составляет около 5%, что делает ее одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний [2]. БШ зачастую имеет хроническое,

медленно прогрессирующее течение. Лишь у трети пациентов развиваются так называемые внежелезистые, системные проявления с поражением почек, легких, кожи, нервной системы [3]. У больных многократно увеличен риск различных лимфопролиферативных осложнений, наиболее частыми из них являются В-клеточные экстранодальные лимфомы маргинальной зоны MALT-типа [4, 5]. Однако даже относительно благоприятная форма заболевания с

преимущественным поражением слюнных и слезных желез существенно влияет на качество жизни пациентов. Так, поражение слюнных желез — это не только ощущение сухости во рту и необходимость запивать пищу водой, это также частые вторичные воспалительные процессы в полости рта, существенно затрудняющие прием пищи, множественный кариес вплоть до полной адентии, дисфония, мучительный непродуктивный кашель. Поражение слезных желез в отсутствие адекватной терапии ведет к формированию нитчатого кератита, который может осложняться развитием эрозий и язв роговицы, плохо поддающихся офтальмологическому лечению и ведущих к слепоте. Контроль сухого синдрома — непростая задача для ревматолога. Доказательная база эффективности препаратов, применяемых для лечения БШ, крайне скудна. Иммуносупрессивные препараты используются эмпирически по аналогии с другими ревматическими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления. Так, при развитии у пациентов с БШ суставного синдрома назначается метотрексат, васкулита — циклофосфамид. Единственное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по оценке эффективности синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при БШ было посвящено гидроксихлорохину, оно не показало преимуществ этого препарата перед плацебо [6]. При этом известно, что терапия синтетическими иммуносупрессивными препаратами не сдерживает прогрессирования БШ и не предотвращает развитие лимфолиферативных осложнений [7].

О крайне важном значении В-лимфоцитов в патогенезе БШ свидетельствует синтез ревматоидного фактора (РФ), аутоантител к SS-A/Ro (анти-SS-A) и SS-B/La (анти-SS-B) антигенам, гипергаммаглобулинемия, повышение риска развития неходжкинских лимфом, преимущественно MALT-типа [8]. Особенности патогенеза БШ обуславливают попытки использовать в терапии данного заболевания анти-В-клеточные препараты.

Ритуксимаб (РТМ) — препарат, представляющий собой гуманизированные анти-CD20 моноклональные антитела, которые связываются с В-лимфоцитами, экспрессирующими CD20, и вызывают их разрушение путем клеточной цитотоксичности, комплемент-обусловленной цитотоксичности и апоптоза [9].

Первоначальные исследования продемонстрировали улучшение определенных субъективных и объективных параметров при БШ под влиянием терапии РТМ [10, 11]. В дальнейшем было проведено суммарно 4 РКИ для получения более достоверных результатов (см. таблицу).

Первое РКИ было выполнено в 2008 г. [17]. В основную группу вошли всего 8 человек, которые получили по две инфузии РТМ по 1000 мг. Было выявлено достоверное снижение слабости по ВАШ ($p < 0,001$) в группе РТМ по сравнению с плацебо. Физическое и эмоциональное состояние больных в группе РТМ также достоверно улучшалось к 6-му месяцу после начала терапии. При этом объективные показатели железистой функции (нестимулированная секреция и тест Ширмера 1) в основной группе не изменялись. В исследовании J. Meijer и соавт. (2010) [18] оценивалась как стимулированная, так и нестимулированная саливация, а также субъективное ощущение сухости по ВАШ. Было обнаружено повышение саливации и снижение сухости во рту, в том числе и в ночное время, в течение 48 нед в группе РТМ

у больных с исходной стимулированной саливацией $\geq 0,15$ мл/мин. Третье РКИ было более многочисленным и включало 120 пациентов [19]. Различий по основным показателям эффективности (уменьшение выраженности признаков как минимум на 30 мм по ВАШ через 24 нед) между основной и контрольной группой не выявлено. Однако у больных, получавших РТМ, отмечалось транзиторное снижение активности БШ по ESSDAI и уменьшение слабости через 6 нед, которое не сохранялось к 24-й неделе. Самое крупное исследование TRACTISS было проведено в 2017 г., его важной особенностью было применение двух курсов РТМ (0-я, 2-я недели и 24-я, 26-я недели) вместо одного, как в остальных исследованиях [20]. Преимуществ РТМ не было зафиксировано ни по одному из оцениваемых критериев (30% снижение слабости и сухости рта по ВАШ), кроме НсС.

Таким образом, в нескольких больших плацебоконтролируемых исследованиях эффективность РТМ при БШ не была подтверждена, что существенно уменьшило энтузиазм исследователей и практикующих врачей. На международном конгрессе EULAR X. Mariette в своем выступлении, посвященном терапии БШ, отводит РТМ роль препарата второй линии при рефрактерном течении внежелезистых проявлений заболевания. Возможные причины несоответствия результатов открытых клинических испытаний и РКИ будут представлены ниже.

БШ характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и лабораторными изменениями. В клинических испытаниях РТМ оценивалось множество различных параметров, отражающих активность заболевания. Ниже представлены данные по изменению показателей функции желез, лабораторных и гистологических маркеров В-клеточной гиперактивности суммарно по данным разных исследователей.

Эффективность РТМ при В-клеточной гиперактивности

В исследованиях была проведена оценка следующих маркеров В-клеточной гиперактивности на фоне терапии РТМ: гипергаммаглобулинемии, продукции аутоантител, β_2 -микроглобулина, свободных легких цепей и фактора активации В-лимфоцитов (BAFF/Blys).

Существенное снижение в сыворотке крови концентрации IgG [18, 19, 21], а также РФ до 50% наблюдалось через 24 нед после терапии [18, 19, 21]. S. Dass и соавт. [19] отмечают, что наименьшее снижение уровня РФ было у не ответивших на терапию [17]. При восстановлении субпопуляции В-лимфоцитов вновь повышался уровень РФ, что являлось предиктором обострения БШ [22, 23]. Стойкое выраженное повышение уровня РФ увеличивает риск развития лимфомы у больных БШ [24]; таким образом, терапия РТМ, по-видимому, может снижать риск развития лимфолиферативных осложнений БШ.

В нескольких исследованиях оценивалось влияние РТМ на уровень анти-SS-A и анти-SS-B. В трех работах существенного изменения их концентрации не обнаружено [15–17], в одной — было зафиксировано снижение уровня анти-SS-A и анти-SS-B на 25% к 16-й неделе [25]. Несоответствие результатов объяснялось различиями в методиках определения, которые в большинстве исследований не были указаны.

Существует точка зрения, что концентрация анти-SS-A и анти-SS-B под воздействием терапии РТМ не изменяется,

Клинические исследования эффективности РТМ при БШ
Clinical trials of the efficacy of RTM in SD

Авторы, год публикации	Тип исследования	Период наблюдения	Количество больных	Схема терапии	Результаты
J. Piire и соавт., 2005, 2009 [10, 11]	Открытое исследование	12 нед	15	Четыре еженедельных введения РТМ по 375 мг/м ²	Тест Ширмера – НЭ, саливация – Э, сухость в глазах по ВАШ – НЭ, сухость во рту по ВАШ – Э, боль по ВАШ – Э
V. Devauchelle-Pensec и соавт., 2007, 2011 [12, 13]	Открытое исследование	36 нед	16	Две еженедельные инфузии по 375 мг/м ²	Слабость по ВАШ, сухость по ВАШ, боль по ВАШ, суставной счет, КЖ по SF-36 – Э
J.E. Gottenberg и соавт., 2013 [14]	Регистр	В среднем 35 мес (6–81)	78	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед (67 больных); 375 мг еженедельно, 4 нед (11 больных)	Эффект у 61% с системными проявлениями, ESSDAI – Э
E.W. St Clair и соавт., 2013 [15]	Открытое исследование	52 нед	12	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Слабость по ВАШ, сухость во рту по ВАШ – Э, НсС, боль в суставах – НЭ
F. Sarubbi, 2013 [16]	Проспективное	120 нед	41	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед, повторные введения 1000 мг каждые 6 мес	Слабость по ВАШ, боль по ВАШ, ESSDAI – Э
S. Dass и соавт., 2008 [17]	РКИ	24 нед	17	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Слабость по ВАШ – Э
J.M. Meijer и соавт., 2010 [18]	РКИ	48 нед	30	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Саливация – Э
V. Devauchelle-Pensec и соавт., 2014 [19]	РКИ	24 нед	122	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Улучшение как минимум на 30 мм двух из четырех оценивавшихся по ВАШ показателей
S. Bowman и соавт., 2015 [20]	РКИ	48 нед	133	Четыре введения по 1000 мг – на 0, 2, 24 и 26-й неделях	НсС – Э

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, КЖ – качество жизни, НсС – нестимулированная саливация, НЭ – терапия неэффективна, Э – терапия эффективна.
Note. VAS – visual analogue scale; QOL – quality of life; UsS – unstimulated salivation; leT – ineffective therapy; ET – effective therapy.

поскольку данные антитела продуцируются долгоживущими плазматическими клетками, которые не подвержены деплеции [26]. Однако при длительной терапии РТМ формирование новых плазматических клеток может уменьшаться, соответственно в какой-то степени снижается и количество антител. Анти-SS-A и анти-SS-B частично продуцируются короткоживущими плазматическими клетками. Деплеция предшественников CD20+ плазматических клеток ведет к сокращению популяции плазмобластов и короткоживущих плазматических клеток, чем можно объяснить некоторое снижение уровня анти-SS-A и анти-SS-B [27].

По данным литературы, уровень β2-микроглобулина и легких цепей в сыворотке при БШ коррелирует с активностью заболевания по ESSDAI и отражает степень В-клеточной гиперактивности [28]. Уровень β2-микроглобулина снижается лишь через 16 нед после введения РТМ [19]. Снижение уровня легких цепей иммуноглобулинов при БШ, как и при ревматоидном артрите (РА), отмечалось с 5-й до 48-й недели после терапии [29]. Продукция таких цитокинов, как интерлейкин 6 (ИЛ6), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли α и ИЛ10, связана с В-клеточной активностью и снижается под влиянием терапии РТМ [30]. Является ли это прямым результатом деплеции продуцирующих цитокины В-лимфоцитов, неизвестно.

Сывороточный уровень BAFF увеличивается после деплеции В-лимфоцитов, вероятно, из-за снижения уровня BAFF-рецепторов при разрушении В-клеток [31]. Такое увеличение уровня BAFF неблагоприятно для больных из-за повышения выживаемости аутореактивных В-клеточных клонов и смещения формирующегося после деплеции В-клеточного фенотипа в сторону аутореактивного [32]. По этой причине в сферу интересов ученых попадает эффективность комбинированной терапии анти-В-клеточными препаратами и блокаторами BAFF.

Таким образом, под действием РТМ происходит снижение уровня маркеров В-клеточной активации. Снижение активации В-лимфоцитов в свою очередь способствует сниже-

нию активности заболевания за счет уменьшения концентрации аутоантител и провоспалительных цитокинов.

Гистологические маркеры В-клеточной гиперактивности

В-клеточная инфильтрация железистой ткани вокруг протоков вместе со стромальными клетками и фолликулярными дендритными клетками формирует очаги эктопической лимфоидной ткани. Крайне важно уменьшение общего количества и процентного содержания В-клеток в инфильтрате как малых, так и больших слюнных желез под влиянием терапии РТМ [16, 33]. Кроме того, при изучении биоптатов малых слюнных желез выявлено снижение экспрессии лимфотоксина α и лимфотоксина β , необходимых для формирования лимфоидной ткани [16]. Снижение содержания лимфотоксина является результатом В-клеточной деплеции в тканях желез, так как гетеродимер лимфотоксина в основном продуцируется В-клетками. Уменьшение числа В-клеток ведет к снижению количества терминальных центров в очагах лимфоидной эктопии [34].

В-лимфоциты, инфильтрирующие эпителий протоков, принадлежат к уникальной субпопуляции клеток, экспрессирующих FcRL4. Существует теория, что эти клетки функционируют как предшественники развития MALT-лимфомы. Обнаружено, что интраэпителиальные FcRL4+ В-клетки практически полностью исчезают на фоне терапии РТМ [35]. Кроме того, назначение РТМ уменьшает тяжесть лимфоэпителиального поражения и способствует восстановлению эпителия [16]. В связи с этим крайне важно было бы оценить частоту развития лимфом у больных БШ, получавших анти-В-клеточную терапию.

Из-за недостаточной экспрессии CD20 плазматические клетки персистируют в слюнных железах у части больных БШ, несмотря на введение РТМ [36]. Однако неизвестно, как это отражается на клинической эффективности анти-В-клеточной терапии. Так, к примеру, при РА снижение числа плазматических клеток в синовии наблюдалось в большей степени у больных с хорошим ответом на лечение [37].

Функция слюнных желез на фоне терапии РТМ

Объективным способом измерения функции слюнных желез является оценка стимулированной саливации (СС) и НсС. НсС зависит в основном от функции поднижнечелюстных слюнных желез (ПнЧ), в то время как СС — от ПнЧ, и от околоушных слюнных желез (ОУЖ). Считается, что соотношение вклада желез в саливацию зависит от метода стимуляции (механический или с помощью лимонной кислоты). Однако стоит помнить, что саливация зависит от множества причин [38]. Поэтому, чтобы адекватно оценить влияние РТМ на саливацию, необходим большой объем выборки. J. Meijer и соавт. [18] и F. Carubbi и соавт. [16] показали существенное улучшение НсС после терапии РТМ. В других исследованиях, включая TEARS, влияния на НсС не обнаружено [11, 12, 17, 19]. E.W. St Clair и соавт. [15] также не обнаружили изменения НсС. При этом в исследовании включались больные с исходно крайне низкой секрецией или совсем отсутствующей саливацией, которые, вероятно, имели необратимую деструкцию паренхимы желез. В исследовании S.J. Bowman и соавт. [20] НсС в группе пациентов, получающих РТМ, оставалась без изменений, в то время как в плацебо-группе она со временем снижалась.

СС на фоне терапии РТМ изучалась в небольшом числе исследований. G.W. Pijpe и соавт. [10] наблюдали улучшение СС у больных с остаточным исходным уровнем саливации более 0,1 мл/мин. В РКИ J. Meijer и соавт. [18] включались больные с исходной СС >0,15 мл/мин, на фоне терапии РТМ СС существенно увеличилась, а в группе плацебо — снизилась. К сожалению, в последних РКИ СС не исследовалась.

В настоящее время растет интерес к оценке структуры слюнных желез с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В первой работе с применением этой методики было выявлено уменьшение размеров ОУЖ и ПЧЖ на фоне анти-В-клеточной терапии [39]. В исследовании TEARS эхоструктура паренхимы ОУЖ улучшилась у 50% больных в группе РТМ и только у 7% в группе плацебо [40].

Таким образом, данные о влиянии РТМ на функцию и структуру слюнных желез в разных исследованиях варьируются. Снижение содержания В-лимфоцитов в ткани и частичное восстановление эпителия протоков после терапии могут способствовать увеличению саливации. В то же время при тяжелой деструкции паренхимы слюнных желез не может быть восстановлена с помощью РТМ, но его применение может остановить дальнейшее прогрессирование у больных с остаточной функцией железы.

Функция слезных желез на фоне терапии РТМ

Общепринятым методом оценки функции слезных желез является тест Ширмера. Только в одном исследовании [16] из 7 отмечено значительное улучшение слезопродукции после терапии. В РКИ TEARS отмечены стабилизация результатов теста Ширмера в экспериментальной группе и существенное снижение — в контрольной [19]. К сожалению, с помощью теста Ширмера невозможно обнаружить небольшие изменения [41].

Для определения тяжести сухого кератоконъюнктивита важны такие методы, как оценка целостности эпителия конъюнктивы с помощью окраски бенгальским розовым или лисаминовым зеленым и роговицы при окраске флюоресцеином [42]. Исследования, в которых использовались данные методы, не показали улучшения течения сухого кератоконъюнктивита после терапии [11, 18]. Существуют предположения, что РТМ может влиять на морфологию и функцию слезных желез, состав слезы, а также на воспалительное микроокружение поверхности глаза.

В некоторых исследованиях проводилась оценка больными субъективных ощущений по ВАШ. Снижение сухости при использовании РТМ отмечалось во многих исследованиях. Достоверное снижение сухости по ВАШ через 24 нед наблюдалось в РКИ TEARS, однако при этом улучшение было менее 30 мм и не соответствовало достижению конечной точки [19]. В исследовании TRACTISS изменение сухости и слабости по ВАШ было незначимо [20]. В post-hoc анализе проведена оценка по индексу SSRI, который включал оценку слабости, сухости рта и глаз по ВАШ, НсС и СОЭ. Количество больных, достигших 30% улучшения, было существенно выше в группе РТМ [43].

Таким образом, результаты оценки как субъективных, так и объективных признаков сухого синдрома показали улучшение на фоне анти-В-клеточной терапии в большинстве исследований. В основе имеющихся различий результатов исследований могут лежать отсутствие надежных объ-

активных методов оценки и плохая корреляция между субъективными и объективными параметрами.

Предикторы эффективности терапии РТМ

Из проведенных исследований стало ясно, что эффективность РТМ варьируется от исследования к исследованию. Таким образом, важно определить предикторы эффективности анти-В-клеточной терапии у больных БШ.

Первые предикторы уже были обнаружены в исследованиях по системной красной волчанке (СКВ) и РА. При РА это позитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, повышение IgG, низкий уровень сывороточного BAFF и низкое количество циркулирующих плазмобластов [44]. При СКВ низкая аффинность FcγRIIIa генотипа ассоциируется с менее эффективной В-клеточной деплецией. В данном случае низкая аффинность FcγRIIIa с антителами к CD20, влияет на деплецию В-лимфоцитов, а степень деплеции в свою очередь влияет на эффективность РТМ и при РА и при СКВ [45]. Имеется ли такая особенность генотипа у больных БШ, неизвестно.

При БШ низкий уровень BAFF в сыворотке ассоциировался с более чем 30% улучшением как минимум по двум доменам SSRI [46]. Высокий уровень BAFF предотвращает деплецию и повышает выживаемость аутореактивных В-клеточных клонов, находящихся в тканях желез и костном мозге. Больные БШ с низким исходным уровнем BAFF имеют более низкую исходную активность В-клеток, что отражается в значительно более низкой пропорции В-лимфоцитов в железистом инфильтрате, низком уровне анти-SS-A и свободных легких цепей [46]. Ответившие на терапию имеют также менее выраженные изменения ультразвуковой картины слюнных желез по сравнению с не ответившими. Из этого можно сделать вывод, что ответившие могут иметь менее выраженную деструкцию желез и это ведет к уменьшению сухости по ВАШ и НсС. Кроме того, у ответивших выше исходное абсолютное количество и процентное содержание В-лимфоцитов в тканях слюнных желез [33, 47].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что РТМ наиболее эффективен у больных с начальными изменениями в слюнных железах для предупреждения дальнейшего железистого поражения, а также у больных с высоким количеством В-лимфоцитов в инфильтрате желез и высокой системной активностью БШ.

Причины недостаточной эффективности РТМ в РКИ

В метаанализ Н. Letaief и соавт. [48] было включено 13 публикаций, из них 4 РКИ, включившие суммарно 302 пациента. Существенной разницы между основной и плацебо-группами не обнаружено по таким параметрам, как выраженность слабости и сухости по ВАШ, саливация и тест Ширмера.

По нашему мнению, одним из решающих факторов, повлиявших на результаты РКИ, является продолжительность исследований. Она, как правило, не превышала 6 мес и лишь в исследовании TRACTISS составила 12 мес после двух курсов терапии РТМ. Такой небольшой период наблюдения может быть недостаточен для разрешения лимфоцитарной инфильтрации экзокринных желез и последующего восстановления секреторной функции. Эксперименты по повреждению слюнной железы показали, что регенерация в некоторой степени возможна благодаря самообновлению

ацинарных клеток. При этом сроки регенерации не ясны, но предположительно составляют от нескольких месяцев до нескольких лет [49].

Другие, не менее важные причины противоречивых результатов РКИ — использование различных критериев включения в исследование, ведущее к различным исходным характеристикам пациентов и длительности течения заболевания. На фоне терапии РТМ была продемонстрирована возможность прекращения дальнейшего снижения функции желез по сравнению с группой плацебо, следовательно, лечение больных на ранних стадиях может предотвратить прогрессирование необратимых повреждений желез. Исследования проводятся фактически без учета длительности заболевания, которую нельзя отсчитывать от момента постановки диагноза. В клинической практике длительность заболевания чаще всего невозможно точно установить. Помимо этого, вариабельность таких параметров, как средний возраст, уровень IgG, саливация, также могут играть важную роль в исходах РКИ. К примеру, средний возраст больных у J. Meijer и соавт. [18] на 10 лет меньше, а уровень IgG — выше по сравнению с остальными исследованиями, что могло обусловить положительные результаты.

БШ — заболевание, гетерогенное по клиническим проявлениям, что создает определенные трудности с подбором показателей для определения эффективности новых препаратов в РКИ. При этом патогенез некоторых проявлений заболевания, таких как, например, усталость и боль, до конца не ясны. По результатам РКИ при БШ появились данные, позволившие стратифицировать когорту больных по наличию определенных симптомов. Авторы выделили следующие проявления заболевания: сухость, боль, слабость, тревога и депрессия. По степени выраженности этих симптомов все пациенты были разделены на четыре кластера: с низкой активностью (низкий счет активности по представленным пяти симптомам), с высокой активностью, с более выраженными проявлениями сухости и слабости и с выраженным болевым синдромом и слабостью. Авторы предполагали, что у больных с доминирующими проявлениями сухости и тревоги, имевших исходно наиболее высокий уровень зрелых В-лимфоцитов, свободных легких цепей, β2-микрोगлобулина и CXCL13 в периферической крови, эффективность РТМ будет более выражена. Данная гипотеза не подтвердилась, разницы в снижении индекса ESSDAI по сравнению с группой плацебо в данном кластере не было. Однако в этой подгруппе был получен наиболее выраженный достоверный прирост саливации [50].

Другая возможная причина неоднородности результатов исследований — сопутствующая терапия. В исследованиях TEARS и TRACTISS соответственно 51 и 68% больных принимали БПВП, преимущественно гидроксихлорохин. После введения РТМ пациенты принимали преднизолон в высокой дозе (60 мг/сут) с быстрым снижением [19, 20]. Оба этих препарата могут оказывать влияние на иммунную систему, затрудняя выявление эффекта анти-В-клеточной терапии.

И наконец, расхождения между исследованиями могут быть связаны с различными способами оценки эффективности. Какой из них можно считать оптимальным, неясно. Субъективные симптомы, такие как слабость и сухость, ассоциируются с существенным снижением качества жизни и поэтому являются важными целями терапии. Два больших РКИ (TEARS и TRACTISS) в качестве основных показате-

лей эффективности приняли изменения субъективных симптомов по ВАШ. Однако чувствительность метода не была валидирована и поставленные цели терапии были довольно амбициозными (снижение на 30 мм по ВАШ двух из четырех показателей в TEARS, 30% уменьшение сухости рта или слабости по ВАШ в TRACTISS) [19, 20]. Эти цели могли быть существенно завышенными, принимая во внимание, к примеру, что ESSPRI имеет минимальное клинически значимое улучшение в один пункт (из 10) или 15% изменения [51]. К тому же около 80% больных БШ демонстрируют слабую корреляцию между субъективными проявлениями сухости и объективными данными исследований функции желез как в сторону преувеличения, так и в сторону уменьшения жалоб [52]. Именно поэтому оценка субъективных параметров по ВАШ является недостаточно надежным критерием эффективности.

Интересно, что при БШ ощущение сухости во рту и глазах плохо коррелирует с результатами инструментальных методов оценки функции желез. И поскольку причины этого несоответствия не ясны, для оценки эффективности необходимо использовать как субъективные, так и объективные параметры. Так D. Cognes и соавт. [43] использовали новый индекс SSRI, включающий пять параметров: оценка сухости в глазах и во рту и слабости по ВАШ, HcC и COЭ. Повторная оценка результатов исследования TEARS с использованием комплексного индекса SSRI позволила обнаружить достоверное улучшение $\geq 30\%$ в группе РТМ через 6, 16 и 24 нед. При этом попытка выявить эффективность инфликсимаба с помощью нового индекса не увенчалась успехом [43].

До появления в 2010 г. индекса ESSDAI у исследователей не было валидированного инструмента для оценки системной активности заболевания [53]. Примечательно, что в исследованиях максимальное улучшение отмечается в доменах с наибольшей исходной активностью, в таких случа-

ях удается достичь минимально значимого эффекта в три пункта [51]. В связи с этим последние исследования фокусируются на больных с умеренной и высокой активностью по ESSDAI (≥ 5), для того чтобы показать эффективность при внежелудочных проявлениях. Хотя индекс ESSDAI валидирован и используется во многих клинических испытаниях, при его применении в качестве показателя эффективности отмечается ряд недостатков. Например, со временем стало ясно, что не все ESSDAI-домены чувствительны к изменениям. Так, используя биологический домен ESSDAI, можно не выявить изменений у больных с исходно повышенным IgG. Поскольку за данный признак начисляется два балла при IgG > 20 г/л и один балл при IgG 16–20 г/л, при снижении уровня IgG, например, с 20 до 17 г/л ESSDAI не отразит динамику. В последнее время считается, что при поражении суставов предпочтительнее использовать индекс DAS28. В дальнейших исследованиях необходимо использовать многокомпонентные показатели эффективности, включающие определенные домены ESSDAI, помимо субъективных симптомов и железистых функций.

Таким образом, РТМ при БШ эффективно снижает В-клеточную активность, улучшает морфологическую картину в слюнных железах и некоторые внежелудочные проявления заболевания, уменьшает сухость и слабость. Исследователи отмечают большой потенциал как анти-CD20 генно-инженерных биологических препаратов, так и других анти-В-клеточных препаратов, таких как анти-CD22 или анти-BAFF/Blys.

Последующие исследования должны оценить клинические и биологические предикторы ответа на терапию, накопить опыт использования многокомпонентных показателей эффективности, таких как SSRI. В то же время важно оценить отдаленные результаты терапии РТМ по предотвращению развития системных проявлений и/или лимфом у больных с исходно железистыми проявлениями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Издательство Московского университета; 2013. [Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjögren's syndrome: A guide for doctors]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2013 (In Russ.).]
- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399
- Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
- Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:415-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.006
- Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):71-82. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464 [Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(5):71-82. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464 (In Russ.).]
- Gottenberg JE, Ravaud P, Puchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682
- Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096
- Kroese FG, Abdulhad WH, Haacke E, et al. B-cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:483-99. doi: 10.1586/1744666X.2014.891439
- Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):ii55-9. doi: 10.1136/ard.62.suppl_2.ii55
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50. doi: 10.1002/art.21260
- Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3251-6. doi: 10.1002/art.24903
- Devauchelle-Pensec V, Penneç Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's Syndrome after two infusions of rituximab (Anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;57:310-7. doi: 10.1002/art.22536
- Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):6-12.
- Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic mani-

- festations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202293
15. St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1097-106. doi: 10.1002/art.37850
16. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 30;15(5):R172. doi: 10.1186/ar4359
17. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1541-4. doi: 10.1136/ard.2007.083865
18. Meijer J, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960-8. doi: 10.1002/art.27314
19. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085
20. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(7):1440-50. doi: 10.1002/art.40093
21. Meiners PM, Arends S, Meijer JM, et al. Efficacy of retreatment with rituximab in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:443-4.
22. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1297-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200460
23. Seror R, Sordet C, Guillevin G, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:351-7. doi: 10.1136/ard.2006.057919
24. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2016 Apr;68(4):977-85. doi: 10.1002/art.39518
25. Verstappen GM, Kroese FG, Meiners PM, et al. B cell depletion therapy normalizes circulating follicular Th cells in primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol.* 2017 Jan;44(1):49-58. doi: 10.3899/jrheum.160313
26. Scofield RH, Farris AD, Horsfall AC. Fine specificity of the autoimmune response to the Ro/SSA and La/SSB ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):199-209. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<199::AID-ANR1>3.0.CO;2-1
27. Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017 Sep;182:62-71. doi: 10.1016/j.jclim.2017.05.002
28. Gottenberg GE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One.* 2013 May 24;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868
29. Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM, et al. Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2137-44. doi: 10.1136/ard.2009.126441
30. Pollard RP, Abdulahad WH, Bootsma H, et al. Predominantly proinflammatory cytokines decrease after B cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:2048-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203447
31. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071
32. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFing effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
33. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov; 75(11):1933-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304
34. Haacke EA, Vejt B, Meiners PM, et al. Abatacept treatment of patients with primary Sjögren's syndrome results in a decrease of germinal centres in salivary gland tissue. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar-Apr;35(2):317-20.
35. Haacke BH, Kroese FGM, Kluin P, et al. Salivary Gland FcRL4+ B-Cells Are a Potential Source of Progenitor Cells for MALT Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome – ACR Meeting Abstracts. *Arthritis Rheum.* 2015;Suppl 10:67.
36. Hamza N, Bootsma H, Yuvaraj S, et al. Persistence of immunoglobulin-producing cells in parotid salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome after B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1881-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201189
37. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
38. Burlage FR, Pijpe J, Coppes RP, et al. Variability of flow rate when collecting stimulated human parotid saliva. *Eur J Oral Sci.* 2005;113:386-90. doi: 10.1111/j.1600-0722.2005.00241.x
39. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al. Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. *Biologics.* 2007 Sep;1(3):311-9.
40. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Brief Report: Ultrasonographic Assessment of Salivary Gland Response to Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2015 Jun;67(6):1623-8. doi: 10.1002/art.39088
41. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23:272-85. doi: 10.1097/00003226-200404000-00010
42. Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, et al. Inter-grader Agreement of the Ocular Staining Score in the Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance (SICCA) Registry. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160:1150-3. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.021
43. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette XS, et al. Development of the Sjögren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. *Rheumatology.* 2015;54:1699-708. doi: 10.1093/rheumatology/kev114
44. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, et al. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev.* 2010; 9:801-3. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.006
45. Anolik HN, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:455-9. doi: 10.1002/art.10764
46. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2016; 67:102-10. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
47. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. In primary Sjögren's syndrome high absolute numbers and proportions of B cells in parotid glands predict responsiveness to rituximab as defined by ESSDAI, but not by SSRI. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):e34. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209317
48. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syn-

drome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan;85(1):15-22. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.06.004

49. Aure MH, Arany S, Ovitt CE. Salivary Glands: Stem Cells, Self-duplication, or Both? *J Dent Res*. 2015;94(11):1502-7. doi: 10.1177/0022034515599770

50. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses

of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e85-94.

51. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):382-9.

52. Bezzina OM, Gallagher P, Mitchell S, et al. Subjective and Objective Measures of

Dryness Symptoms in Primary Sjögren's Syndrome – Capturing the discrepancy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1714-23. doi: 10.1002/acr.23165

53. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103-9. doi: 10.1136/ard.2009.110619

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>