

Рекомендации по лечению болезни Шёгрена.

Логвиненко О.А., Васильев В.И.

Лечение БШ направлено на железистые и внежелезистые системные проявления заболевания. Целью лечения является достижение клинико-лабораторной ремиссии, улучшение качества жизни больных, предотвращение развития угрожающих жизни состояний.

Нефармакологические подходы к сухому синдрому (уровень доказательности D).

1. Избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка [1-4, 8-9].

2. Ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин)[1-2, 8-9].

3. Частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта. Полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара [2-3,7-9].

4. Скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита [2-3, 8-9].

5. Терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков [5].

6. Применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство) [6].

Лечение железистых проявлений БШ.

1. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез.
*Примечание. Для улучшения саливации и терапии сухого кератоконъюнктивита возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и лейкорана (**уровень доказательности С**) [10], ритуксимаб (РТМ) (**уровень доказательности А**) [11].*
2. Симптоматическое лечение сухого синдрома (искусственные слезы, заменители слюны) позволяет улучшить качество жизни пациентов без риска побочных эффектов (**уровень доказательности В**).
3. Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 раза в день использовать искусственные слезы, содержащие 0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70. При необходимости интервал между закапыванием слез может быть сокращен до 1 часа. Препараты без консервантов позволяют избежать раздражения глаз. Для пролонгирования эффекта возможно использование препаратов искусственной слезы большей вязкости. Такие препараты лучше применять на ночь из-за возникновения эффекта помутнения зрения (**уровень доказательности В**) [12-13].
4. Глазные капли на основе сыворотки крови применимы для пациентов с непереносимостью искусственных слез или тяжелым, резистентным к лечению сухим кератоконъюнктивитом. Обязательно чередование с антибактериальными каплями (**уровень доказательности В**) [14-15].
5. Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна (Oral balance гель, Biotene ополаскиватель, Salivart, Xialine). (**уровень доказательности В**) [16-20].
6. Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол) (**уровень доказательности D**) [21-22].

*Примечание. При назначении антибактериальных препаратов у пациентов с БШ возрастает вероятность грибковых осложнений (стоматит, трахеобронхит, колит, кольпит), поэтому профилактическое использование антифунгальных средств обязательно (**уровень доказательности D**) [9].*

7. У пациентов со значительным увеличением околоушных, поднижнечелюстных слюнных и слёзных желёз, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита противопоказана их рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом (**уровень доказательности C**) [23,51].

8. Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А (Restasis) рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначение 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6-12 мес. (**уровень доказательности B**) [24-29].

Примечание. К таким возможным побочным эффектам, как жжение, зуд и гиперемия конъюнктивы, с течением времени развивается толерантность.

9. Локальное применение НПВП (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако, тем самым может провоцировать повреждения роговицы (**уровень доказательности C**) [30-32].

10. Локальное неспецифическое действие ГК направлено на воспалительный компонент сухого кератоконъюнктивита. Потенциальные побочные эффекты, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты, ограничивают длительность применения ГК. Приемлемым считается применение ГК короткими “пульсами” (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита. (**уровень доказательности C**) [33-35].

Примечание. Для локального применения лучше подходят Лотепреднол (Lotemax) и Римексолон (Vexol), не обладающие типичными побочными эффектами.

11. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты M1 и M3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Евохас) 30 мг 3 раза в день. Оба препарата позволяют достичь субъективного и объективного улучшения сухости рта и глаз. Их применение ограничивается побочными эффектами:

интенсивная потливость, приливы, учащенное мочеиспускание, тошнота. Выраженность побочных эффектов имеет тенденцию снижаться при длительном приеме, а также может быть уменьшена посредством постепенного увеличения дозы препаратов. Цевимелин вследствие большей специфичности к M1 и M3 рецепторам, более длительного периода полужизни обладает лучшей переносимостью. **(уровень доказательности А)** [36-42].

12. Диквафозол, агонист пуриновых P2Y₂ рецепторов, стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слезной пленки. Используется локально 2% раствор **(уровень доказательности В)** [43].

13. 2% офтальмологическая эмульсия ребамипида, повышающего количество муциноподобных веществ и слезной жидкости, улучшает повреждения роговицы и конъюнктивы (объективные и субъективные параметры сухого глаза, с хорошим профилем безопасности) **(уровень доказательности В)** [44].

*Примечание. Пероральный прием ребамипида (Мукоген) по 100 мг 3 раза в день улучшает симптомы сухости рта **(уровень доказательности А)** [45].*

14. Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме бромгексина или ацетилцистеина в терапевтических дозах. **(уровень доказательности С)** [46].

15. При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использования лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов **(уровень доказательности D)**[47].

Лечение внежелезистых системных проявлений БШ.

1. Для лечения системных внежелезистых проявления БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.
2. НПВП в стандартных терапевтических дозировках могут использоваться при суставно-мышечных и конституциональных проявлениях БШ, однако, больные БШ их плохо переносят из-за наличия дисфагии, связанной с ксеростомией и нарушенной моторикой пищевода, и повышенной

частоты гастроэзофагального рефлюкса. Короткими курсами НПВП применяются при обострении сиалоаденита (**уровень доказательности С**) [48-49].

3. Преднизолон 5 мг в день или через день назначают больным с рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром. Малые дозы ГК снижают частоту рецидивов сиалоаденита, артралгий и артритов, улучшают качество жизни, но не увеличивают саливацию и не влияют на выживаемость больных БШ (**уровень доказательности С**) [10].

*Примечание. Использование малых доз ГК в комбинации с цитостатическими препаратами (лейкеран, циклофосфан) снижает частоту побочных проявлений последних и увеличивает их длительность приема (**уровень доказательности D**) [10,50].*

4. Наличие антилимфопрлиферативных свойств у лейкерана и циклофосфана является основанием для их применения в качестве базисных препаратов в терапии БШ, учитывая высокую частоту развития лимфом, по сравнению с другими ревматическими заболеваниями (**уровень доказательности С**) [51].
5. При значительном увеличении больших слюнных желёз (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желёз, отсутствии признаков тяжёлых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с лейкераном 2-4 мг/сут в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет (**уровень доказательности С**) [10,48].
6. Циклофосфан назначается при лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи). В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфан в дозе 200 мг/неделю в течение 3 месяцев с последующим переходом на 400 мг/месяц применяется при не угрожающих жизни системных проявлениях заболевания (рецидивирующая

криоглобулинемическая пурпура, смешанная моноклональная криоглобулинемия, сенсорно-моторная полинейропатия) (**уровень доказательности C**) [10,48].

7. Тяжелые системные проявления БШ, такие как криоглобулинемический и интерстициальный нефрит, язвенно-некротический васкулит, сенсорно-моторная нейропатия аксонально-демиелинизирующего и демиелинизирующего типа, мононеврит, полиневрит, энцефаломieloполирадикулоневрит, миозит, интерстициальный пневмонит, генерализованная лимфаденопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, а также MALT-лимфома слюнных желез, требуют более высоких доз преднизолона (20-60 мг/сут) и цитостатических средств (лейкеран 6-10 мг/сут, циклофосфан 0,8-3,0 г/месяц) в сочетании с интенсивными методами терапии (**уровень доказательности C**) [52-59].
8. Длительный приём малых доз ГК в комбинации с лейкераном или циклофосфаном не только снижает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных желёз, уменьшает показатели лабораторной активности, улучшает клиническую симптоматику и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, но и достоверно повышает саливацию, уменьшает частоту развития лимфом и увеличивает выживаемость больных БШ (**уровень доказательности C**) [10].
9. Внутривенный иммуноглобулин применяется в лечении агранулоцитоза, аутоиммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии при БШ, а также у отдельных больных с выраженной сенсорной нейропатией при резистентности к терапии (**уровень доказательности D**) [60-67].
10. Интенсивная терапия (пульс-терапия ГК, комбинированная пульс-терапия ГК и циклофосфаном, эфферентные методы терапии - криоаферез, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы в сочетании с комбинированной пульс-терапией) должна использоваться при тяжелых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой

иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания (**уровень доказательности D**) [68-83].

11. Пульс-терапия (500-1000 мг метилпреднизолона или 80-160 мг дексавена в/в капельно в течение 30-45 минут три дня подряд) показана при выпотных серозитах, аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, тяжёлых лекарственных аллергических реакциях, а также, когда имеются противопоказания для применения комбинированной пульс-терапии. Пульс-терапия позволяет снизить дозу пероральных ГК и уменьшить частоту их побочных проявлений (**уровень доказательности D**) [68,74].

12. Комбинированная пульс-терапия может проводиться по классической схеме в течение 3-х дней (в/в капельно метилпреднизолон 1,0 г ежедневно с 1,0 г циклофосфана во второй день). В тяжёлых случаях (полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, острый криоглобулинемический гломерулонефрит, гломерулонефрит с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, язвенно-некротический васкулит, цереброваскулит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения, MALT-лимфома слюнных желез) доза вводимого метилпреднизолона и циклофосфана может достигать в течение месяца 8-12 г и 2-4 г, соответственно. При трёхкратном повышении уровня печеночных трансаминаз после введения циклофосфана следует воздержаться от дальнейшего использования препарата в комбинированной пульс-терапии (**уровень доказательности D**) [69-74].

*Примечание. После достижения клинического эффекта и нормализации иммуновоспалительной активности заболевания больные переводятся на поддерживающие дозы ГК и алкилирующих цитостатических препаратов (**уровень доказательности C**) [10].*

13. Экстракорпоральная терапия при БШ проводится по абсолютным (криоглобулинемический нефрит и язвенно-некротический васкулит, энцефаломиелополирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит, ишемия верхних и нижних конечностей вследствие

криоглобулинемического васкулита, синдром гипервязкости крови) и относительным (гипергаммаглобулинемическая пурпура, интерстициальный пневмонит, мононеврит, гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственный дерматит, отек Квинке, феномен Артюса) показаниям. Экстракорпоральная терапия сочетается с пульс-терапией ГК или комбинированной пульс-терапией (**уровень доказательности D**) [69,74,76-83].

14. В случаях аллергических реакций, интерстициального нефрита с признаками хронической почечной недостаточности, при низких цифрах общего белка в сыворотке крови, тяжёлых офтальмологических проявлениях (буллезно-нитчатый кератит, язвы роговицы) предпочтительно использование гемосорбции, криоафереза. При остальных системных проявлениях более эффективным является плазмаферез, криоаферез и двойная фильтрация плазмы. Последние два метода наиболее эффективны при смешанной моноклональной криоглобулинемии. Обычно процедуры проводятся с 2-5-дневным интервалом с введением после каждой процедуры 250-1000 мг метилпреднизолона и 200-1000 мг циклофосфана в зависимости от тяжести системных проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Для больных с нормальным или низким общим белком сыворотки крови предпочтительно применять двойную фильтрацию плазмы, криоаферез с гепаринокриофракционированием плазменных белков. Всего проводится 3-5 процедур при наличии гипергаммаглобулинемической пурпуры и 5-8 процедур при криоглобулинемической пурпуре. При васкулите, обусловленном смешанной моноклональной криоглобулинемией, целесообразно использовать программный плазмаферез в течение года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии (**уровень доказательности D**) [69,78].

Применение ГИБП

15. Ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб - ИНФ, этанерцепт – ЭТЦ) не показаны при БШ в виду отсутствия эффективности и высокой частоты побочных эффектов (**уровень доказательности А**) [84-85].
16. Применение анти-В клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволяет контролировать системные внежелезистые проявления БШ и уменьшать функциональную железистую недостаточность. РТМ улучшает клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов.
17. РТМ назначается больным БШ с тяжелыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения), а также в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами. С целью усиления эффективности РТМ показана комбинированная терапия с циклофосфаном (**уровень доказательности D**) [86-89].
18. У больных с небольшой длительностью БШ и сохраненной остаточной секрецией слюнных и слезных желез монотерапия РТМ приводит к увеличению саливации и улучшению офтальмологических проявлений (**уровень доказательности А**) [90-92].
19. РТМ назначается при БШ, осложненной лимфомой низкой степени злокачественности MALT-типа: локализованной экстранодальной лимфомой слюнных, слезных желез или легких, без поражения костного мозга (**уровень доказательности D**) [89,93-95].

*Примечание. Проводится как монотерапия РТМ, так и комбинированная терапия РТМ и циклофосфаном (**уровень доказательности D**) [89].*
20. На протяжении всего периода терапии должен осуществляться клинико-лабораторный мониторинг основных параметров БШ. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, а при применении комбинированной пульс-терапии - через 12 дней после каждого введения циклофосфана

(для исключения развития тяжёлой супрессии костного мозга) (**уровень доказательности D**) [10].

21. Пациенты с БШ часто жалуются на неспецифические общие симптомы, включающие невоспалительные артралгии, миалгии, патологическую утомляемость, общую слабость, которые оказывают существенное влияние на качество жизни. У этой категории больных целесообразно исключать фибромиалгию и депрессию (**уровень доказательности D**) [96].

Литература.

1. Foulks G.N. The evolving treatment of dry eye. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16: 29-35.
2. Silvestre-Donat F.J., Miralles-Jorda L., Martinez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004; 9: 273-279.
3. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-1284.
4. Wolkoff P., Nojgaard J.K., Franck C., Skov P. The modern office environment desiccates the eyes? *Indoor Air* 2006; 16: 258-265.
5. Shah C., Raj C.V., Foulks G.N. The evolution in therapeutic contact lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16: 95-101.
6. Cohen E.J. Punctal occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 389-390.
7. Fox P.C., Cummins M.J., Cummins J.M. A third study on the use of orally administered anhydrous crystalline maltose for relief of dry mouth in primary Sjogren's syndrome. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 651-659.
8. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шёгрена. В кн. Ревматические болезни, ред. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Москва, Медицина, 1997: 196-210.
9. Васильев В.И. Болезнь Шёгрена. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011, 501-502.
10. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н., Логвиненко О.А. Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шёгрена. *Современная ревматология*, 2008; 2: 39-56.
11. Meijer J.M., Meiners P.M., Vissink A., Spijkervet F.K., 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 : 960-968
12. Condon, P. I. et al. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1121-1124.
13. McDonald, C. C, Kaye, S. B., Figueiredo. F. C, et al. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye (Lond.)* 2002; 16: 601-607.
14. Noble B.A., Loh R.S., MacLennan S., et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 647-652.
15. Kojima T., Ishida R., Dogru M., et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 242-246.
16. Alpoz E. et al. The efficacy of Xialine in patients with Sjogren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clin Oral Investig* 2008; 12: 165-172.
17. Alves M. B., Motta A. C, Messina et al. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjogren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence Int* 2004; 35: 392-396.
18. Aagaard A., Godiksen S., Teglers P. T., et al. Comparison between new saliva stimulants in patients with dry mouth: a placebo-controlled double-blind crossover study. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 376-380.

19. Johansson G. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on oral conditions in patients with Sjogren's syndrome. A double-blind crossover investigation. *Cerodontology* 2001; 18: 87-94.
20. Vised L. I., Gravenmade E. J., Schaub R. M., et al. A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 395-400.
21. Hernandez Y.L. and Danils, T.E. Oral candidiasis in Sjogren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1989; 68: 324-329.
22. Ellepola A.N. and Samaranayake, L.P. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 200; 11: 172-198.
23. Kassin S., Thomas T., Moutsopoulos H. et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-892.
24. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease: CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639.
25. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, et al. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1790-1794.
26. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a doseranging, randomized trial: the Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000; 107: 967-974.
27. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine A 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 206-213.
28. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, et al. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens*. 2006; 32: 21-26.
29. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007; 26: 805-809.
30. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, et al. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)*. 2005;19: 535-539.
31. Avisar R., Robinson A., Appel I., Yassur Y. et al. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 200; 19: 145-147.
32. Guiriera A. C, Luchs J. I., Udell, I. J. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001; 108: 936-944.
33. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138: 444-457.
34. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, et al. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003; 36: 593-602.
35. Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007; 23: 78-82.

36. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial: P92-01 Study Group. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 174-181.
37. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine: a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10: 169-177.
38. Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, et al. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105: 796-803.
39. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 748-754.
40. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1293-1300.
41. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 6-17.
42. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, et al. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomized double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 429-436.
43. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Doublemasked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2004; 23: 784-792.
44. Donshik, P.C., Foulks, G., Monica, M., et al. Multicenter, randomized, double-masked, dose-response, placebo-controlled, parallel-Group Study of the safety efficacy of rebamipide (OPC-12759) sterile ophthalmic suspension in the treatment of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2037.
45. Sugai, S., Takahashi, H., Ohta, S., et al. Efficacy and safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 114-124.
46. Walters M. T., Rubin C. E., Keightley et al. A double-blind, cross-over, study of oral acetylcysteine in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 253-258.
47. Moutsopoulos, N.M. and Moutsopoulos, H.M. Therapy of Sjogren's syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 2001; 23: 131-145.
48. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и соавт. Сравнительная оценка лечения болезни Шёгрена противоревматическими препаратами. *Тер.арх.*1988; 4: 67-72.
49. Fox P.C., Datiles M., Atkinson J.C. et al. Prednisone and piroxicam for treatment of Primary Sjogren's syndrome. *Clin.Exp.Rhematol.* 1993; 11: 149-156.
50. Miyawaki S., Nishiyama S., Matoba, K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance or saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 1991; 38: 938-943.
51. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и соавт. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шёгрена. *Онкогематология*, 2007; 3: 16-26.
52. Talal N., Moutsopoulos H., Kassan S. (eds.). Sjogren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Berlin, Springer-Verlag, 1987, 1-299.
53. Carson S. Sjogren's syndrome. *Kelley's Textbook of Rheumatology. Eighth Edition.* Saunders Elsevier. Philadelphia. 2009:1149-1168.

54. Jonsson R., Haga H-J., Gordon T. Sjogren's syndrome. In *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, Koopman W.J., ed.14th, Lippincot Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 1736-1759.
55. Goules A., Masouridi S., Tzioufas A.G., et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 241-249.
56. Linardaki G., Moutsopoulos H.M. The uncertain role of immuno-suppressive agents in Sjogren's syndrome. *Cleve Clin J Med* 1997; 64: 523-526.
57. Ioannidis J.P., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741-747.
58. Rogers S.J., Williams C.S., Roma'n G.C. Myelopathy in Sjogren's syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants. 2004; *Drugs* 64: 123-132.
59. Schattner A., Friedman J., Klepfish A. et al. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 10: 482-484.
60. Molina J.A., Benito-Leo'n J., Bermejo F., et al. Intravenous immunoglobulin therapy in sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 699.
61. Pascual J., Cid C., Berciano J. High-dose i.v. immunoglobulin for peripheral neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Neurology*.1998; 51: 650-651.
62. Kizawa M., Mori K., Iijima M. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjogren's syndrome. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*.2006; 77: 967-969.
63. Takahashi Y., Takata T., Hoshino M. et al. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuronopathy with Sjogren's syndrome. *Neurology* 2003; 60: 503-505.
64. Canhao H., Fonseca J.E., Rosa A., Intravenous gammaglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1102-1103.
65. Durez P., Tourne L., Feremans W., et al. Dramatic response to intravenous high dose gamma-globulin in refractory vasculitis of the skin associated with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 1032-1033.
66. Coppo P., Sibilia J., Maloisel F. et al. Primary Sjogren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder? *Ann.Rheum.Dis.*2003; 62: 476-478.
67. Friedman J., Klepfish A., Miller E.B. et al. Agranulocytosis in Sjogren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin.Arthritis Rheum*.2002; 31: 338-345.
68. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В. и соавт. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжёлых форм синдрома и болезни Шёргена. *Тер.арх.* 1986; 7: 117-122.
69. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С.. и соавт. Положительное воздействие комбинированной терапии(плазмаферез в сочетании с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического гломерулонефрита и язвенно-некротического васкулита у больной с болезнью Шёргена.*Тер.арх.*1987; 11: 54-59.
70. De Seze J., Delalande S., Fauchais A.L., et al. Myelopathies secondary to Sjogren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol* 2006; 33: 709-711.
71. Adam F.U., Torun D., Bolar F. et al. Acute renal failure due to mesangial proliferative glomerulonephritis in a pregnant woman with primary Sjogren's syndrome. *Clin.Rheumatol*.2006; 25: 75-79.

72. Tatsumi H., Tateno S., Hiki Y. et al. Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjogren's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2624-2627.
73. Iwanaga N., Kamachi M., Fujikawa K. et al. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern. Med.* 2007; 46: 191-194.
74. Ferri C., Mascia, M.T. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
75. Bakchine S., Mas J.L., Rottembourg R., et al. Polyneuropathy disclosing primary Gougerot-Sjogren's syndrome. Treatment by plasma exchange. *Rev Neurol* 2007 (Paris) 143: 839-840.
76. Konttinen Y.T., Kinnunen E., von Bonsdorff M. et al. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthr. Rheum.* 1987; 30: 339-344.
77. Chen W.H., Yeh J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Eur. Neurol.* 2001; 45: 270-274.
78. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Васильев С.А. Клиническая эффективность криоафереза у больных с криоглобулинемиями. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2004; 4, 20: 45-55.
79. Simon J.A., Lazo-Langner A., Duarte-Rojo A. et al. Serum hyperviscosity syndrome responding to therapeutic plasmapheresis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J. Clin. Apher.* 2002; 17: 44-46.
80. Yamanouchi J., Yokoto E., Yamauchi Y., Matsumoto I. A case of Sjogren's syndrome associated with advanced hemolytic anemia caused by worsening autoimmune cholangiopathy. *Ryumachi* 1998; 38: 595-599.
81. Campbell G.N., Gallo J.N. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Sjogren's syndrome. *Aust. NZ. J. Med.* 1998; 28: 214.
82. Schattner A., Friedman J., Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjogren's syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2002; 21: 57-59.
83. Abe H., Tsuboi N., Yukawa S. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjogren's syndrome with crescentic glomerulonephritis and membranous nephritis. *Mod. Rheumatol.* 2004 ; 14 : 174-178.
84. Mariette X., Ravaud P., Steinfeld S., et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270-1276.
85. Sankar V., Brennan M.T., Kok M.R., et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2240-2245.
86. Seror R., Sordet C., Guillevin L., Hachulla E., Masson C., Ittah M., et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 351-357
87. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 84-87.
88. Meiners P.M., Arends S., Brouwer E. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1297-1302.

89. Логвиненко О.А. Терапия ритуксимабом болезни Шёгрена. Анти-В клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: ИМА ПРЕСС, 2012, 220-233.
90. Meijer J.M., Meiners P.M., Vissink A., Spijkervet F.K., 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 : 960-968
91. Meijer J.M., Pijpe J., Vissink A., Kallenberg C.G., Bootsma H. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 284-285
92. Dass S., Bowman S.J., Vital E.M., Ikeda K., Pease C.T., 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 : 1541-1544
93. Pollard R.P., Pijpe J., Bootsma H., Spijkervet F.K., Kluin P.M., Roodenburg J.L., et al. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: a retrospective clinical study *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 2198-2208
94. Pijpe J, van Imhoff G, Vissink A, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjogren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 958-960.
22. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007; 57: 310-317.
23. Kassan S.S, Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-1284.