

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шегрена

В.И. Васильев¹, М.В. Симонова¹, Т.Н. Сафонова², О.А. Логвиненко¹

¹ГУ Институт ревматологии РАМН, ²ГУ Институт глазных болезней РАМН, Москва

Цель исследования. Оценить эффективность длительной терапии болезни Шегрена (БШ) малыми дозами глюкокортикоидных (ГК) и алкилирующих цитотоксических (АЦ) препаратов.

Материалы и методы. В исследование включено 412 пациентов (406 женщин и 6 мужчин) с БШ, наблюдавшихся в Институте ревматологии в 1975—2007 гг. Медиана наблюдения — 9 (5—15) лет. Средний возраст больных на начало наблюдения — 44,8 года. Медиана длительности БШ до первого поступления — 9 лет, медиана возраста дебюта БШ — 33 года. Эффективность длительной терапии малыми дозами ГК у 151 больного (медиана — 10 лет), малыми дозами АЦ у 147 больных (медиана — 5 лет) оценена в сравнении с результатами лечения 94 больных, получавших только «офтальмологические» и «стоматологические» методы терапии.

Результаты исследования. Показано, что терапия малыми дозами ГК и АЦ положительно влияла на некоторые железистые и внежелезистые проявления заболевания, однако к снижению вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний ($p=0,036$) и повышению выживаемости больных с БШ приводила только терапия АЦ ($p=0,037$). Разработаны и представлены методики локального использования ГК при тяжелых офтальмологических и стоматологических проявлениях БШ. У 150 больных с БШ с тяжелыми системными проявлениями представлены показания и противопоказания для проведения пульс-терапии (ПТ), комбинированной ПТ, плазмафереза, криоафереза и двойной фильтрации плазмы в сочетании с комбинированной ПТ. Показано, что назначение малых доз ГК и ПТ у женщин с БШ с сохраненным менструальным циклом приводит к более раннему наступлению менопаузы и способствует развитию глюкокортикоидного и постменопаузального остеопороза в отдаленные сроки. Оценены наиболее значимые побочные проявления терапии ГК и АЦ при различных вариантах терапии БШ.

Болезнь Шегрена (БШ) — системная аутоиммунная экзокринопатия неизвестной этиологии, характеризующаяся одновременным поражением слюнных и слезных желез с развитием хронического паренхиматозного сиалоаденита и сухого кератоконъюнктивита (СКК). Основным морфологическим патогномичным признаком БШ является очаговая или очагово-диффузная мононуклеарная инфильтрация, замещающая паренхиму и ведущая к деструкции протоковой системы секретирующих эпителиальных желез [1–3]. Часто инфильтрация принимает генерализованный характер, когда, помимо секретирующих эпителиальных желез, в процесс вовлекаются мышцы, легкие, сосуды, органы ретикулоэндотелиальной системы с развитием их функциональной недостаточности и трансформацией БШ в 4–16% случаев в злокачественные лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) [4,5]. При БШ наблюдается два основных аутоиммунных феномена: В-клеточная гиперреактивность, которая проявляется поликлональной В-клеточной активацией с образованием большого количества разнообразных аутоантител и/или олигомоноклональной В-клеточной экспансией, и очаговая мононуклеарная инфильтрация экзокринных желез [6, 7].

За последние 30 лет появилось большое число исследований, касающихся различных аспектов БШ. Данные этих исследований суммированы в монографиях

[7–9] и материалах 9 международных симпозиумов, посвященных БШ (1986–2006 гг.), однако использование при БШ гормональных, цитотоксических, экстракорпоральных методов терапии, широко применяемых при ревматических заболеваниях [10], практически не обсуждалось [11–13]. Методы лечения, применяемые в стоматологии и офтальмологии (обработка полости рта препаратами ЭНКАД, использование коммерческих препаратов-заменителей слюны и слезы, стимуляция саливации/лакримации иглорефлексотерапией и пилокарпином, новокаиновые блокады слюнных/слезных желез), при БШ дают кратковременный эффект и не останавливают прогрессирования функциональной недостаточности и развития системных проявлений [5, 7, 14, 15]. Предварительные данные об эффективности бромгексина [16], сульфарлема [17], ингибиторов протеаз [18], плаквенила [19] не нашли подтверждения [23] или получен отрицательный результат при использовании двойного слепого метода исследования [22]. Имеются единичные сообщения об успешном применении глюкокортикоидов (ГК) [23–26], цитотоксиков [20, 21], пульс-терапии (ПТ) высокими дозами метилпреднизолона (МП) и циклофосфида (ЦФ) [27] и экстракорпоральных методов [28] у отдельных больных БШ с различными системными проявлениями. Однако широкое использование таких подходов сдерживается возможностью развития побочных эффектов и неоплазм [7, 29].

Рентгенотерапия слюнных желез, которую проводят для предотвращения рецидивов паротита, увеличивает риск трансформации БШ в ЛПЗ [4,30].

Хотя ГК и алкилирующие цитотоксики (АЦ – хлорамбуцил, ЦФ) давно используются при ревматических заболеваниях, остается немало вопросов, касающихся их адекватных доз, путей введения, длительности терапии и предотвращения побочных эффектов [10]. Проведенные нами в начале 80-х годов сравнительные исследования различных противоревматических препаратов [24] показали неэффективность аминоинолиновых и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как базисных средств лечения БШ. Отчетливый положительный эффект и снижение иммунологической активности заболевания отмечены только при назначении в течение года малых доз преднизолон/МП, комбинации малых доз преднизолон и АЦ (хлорамбуцил/ЦФ), ПТ высокими дозами МП или комбинированной ПТ (КПТ) высокими дозами МП и ЦФ, терапии эфферентными методами (карбогемосорбция, плазмаферез – ПФ, двойная фильтрация плазмы –ДФП, криоаферез – КФ) в комбинации с ПТ/КПТ и последующим длительным приемом малых доз гормональных препаратов и АЦ. Последняя комбинация была наиболее эффективной и позволила остановить прогрессирование заболевания у половины больных БШ [24, 27, 31].

Учитывая аутоиммунный генез заболевания, морфологические изменения в биоптатах слюнных/слезных желез и других органов, напоминающие таковые в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите (РА), после трансплантации чужеродных органов и тканей, синдроме приобретенного иммунодефицита и злокачественных ЛПЗ [7, 8, 9, 32], мы хотим поделиться 30-летним опытом использования гормональных и цитотоксических препаратов, оказывающих иммуносупрессивное/иммуномодулирующее действие (малые дозы преднизолон/МП, комбинация малых доз преднизолон и АЦ, мегадоз преднизолон и ЦФ), и сочетания ПТ с экстракорпоральными методами. Проанализирована частота побочных эффектов у больных БШ, длительно находившихся на гормональной и цитотоксической терапии, разработаны показания и противопоказания для проведения того или иного лечения, а также уточнена степень риска развития малигнизации и ЛПЗ по сравнению с таковой у больных, получавших только «стоматологические» и «офтальмологические» методы лечения в течение всего периода заболевания.

Материалы и методы. Оценка эффективности терапии проведена у 412 больных БШ (406 женщин и 6 мужчин). Естественное течение БШ было у 94 больных, малые дозы ГК получал 151 пациент, малые дозы ГК и АЦ – 147. Из анализа терапии по группам исключены 16 больных, у которых на начало исследования диагностированы лимфомы, и 4 больных, погибших при первом стационарном обследовании и лече-

нии. Диагноз, варианты течения и стадии БШ устанавливали на основании классификационных критериев, разработанных в Институте ревматологии РАМН [33, 34]. Эти критерии более специфичны для диагностики заболевания, чем Европейские критерии, так как позволяют исключить больных с «сухим синдромом» неуточненной этиологии или саркоидозом, HCV-вирусной инфекцией и т.д., протекающих с поражением секреторных эпителиальных желез. Обязательным критерием включения в исследование было наблюдение не менее 5 лет после первого обследования, установления диагноза БШ и назначения препаратов. Началом наблюдения считали первое обследование, при котором установлен диагноз БШ и начата соответствующая терапия, окончанием наблюдения – последнее обследование в Институте ревматологии РАМН или летальный исход. Пациенты ежегодно обследовались амбулаторно и не менее 1 раза в 5 лет – в стационаре Института.

Медиана наблюдения за больными БШ составила 10 лет (5–30 лет). Средний возраст на момент начала наблюдения – 44,8 года. Медиана длительности БШ до первого поступления в клинику была 9 лет (5–15 лет). В 94 случаях проводили только локальное лечение изменений глаз и слизистой оболочки полости рта из-за нежелания больных применять системную терапию ГК и АЦ (медиана наблюдения – 11 лет). 147 больных получали АЦ (ЦФ 400–800 мг/мес парентерально или хлорбутин/лейкеран 2–4 мг/сут) в сочетании с малыми дозами ГК (преднизолон 5 мг/сут/ МП 4 мг/сут или через день), медиана длительности терапии – 5 лет. У 34 (21,3%) из этих 147 больных при обострении заболевания использовали интенсивные методы терапии (экстракорпоральная терапия и/или ПТ ГК/АЦ) с последующим переходом на терапию, предшествовавшую обострению. 151 больной получал только малые дозы ГК (преднизолон 5 мг/сут/МП 4 мг/сут или через день); медиана длительности терапии – 11 лет. У 30 (19,9%) больных использовали интенсивные методы лечения (экстракорпоральная терапия и ПТ ГК) при обострении заболевания с последующим переходом на предшествующую обострению терапию. Эффективность местного применения ГК оценена у 20 больных БШ с выраженным увеличением околоушных слюнных желез и у 150 больных с тяжелым СКК. За все время наблюдения интенсивную терапию (ПТ, КПТ, сочетанную терапию эфферентными методами в комбинации с ПТ, КПТ) получили более 100 больных БШ.

Сравнение качественных переменных выполнено с помощью двустороннего точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона (для несвязанных групп), МакНемара (для связанных групп); количественных переменных – с помощью U-теста Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса (для независимых групп) и Вилкоксона (для связанных групп). Связь признаков анализи-

ровали методом ранговой корреляции по Спирмену. Для идентификации факторов, которые значимо связаны с исходом (ЛПЗ, смерть), использовали одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, а также регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Вероятности выживания и развития событий (ЛПЗ, васкулит) анализировали методом Каплана–Мейера. Лонг-ранговый критерий использовали для сравнения вероятностей выживания и развития событий в группах. Выбран обычный уровень значимости критериев – 0,05. В случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Вычислялся 95% доверительный интервал. Данные анализировали с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования. Основные клинико-лабораторные проявления у 412 больных БШ представлены в табл. 1 и 2. Как видно из этих таблиц, все больные имели паренхиматозный сиалоаденит (полости на сиалограмме >1 мм), сухой конъюнктивит/СКК со снижением слезовыделения по стимулированному тесту Ширмера <10 мм/5 мин и обязательно хотя бы один из лабораторных признаков аутоиммунного заболевания: ревматоидный фактор (РФ) +, антинуклеарный фактор (АНФ) + или Ро/Ла + антиядерные антитела. Более 50% больным проведена биопсия малых слюнных желез нижней губы для подтверждения активности заболевания и правильного выбора терапии. Все больные имели очаговую, как минимум 2 фокуса (фокус >50 мононуклеарных клеток в поле зрения), лимфоидную инфильтрацию слюнных желез (среднее из 4 оцениваемых малых слюнных желез нижней губы) или очаговодиффузную (≥4 фокусов лимфоидной инфильтрации). Для оценки эффективности терапии выполняли повторную биопсию малых слюнных желез нижней губы с последующим морфологическим и иммуноморфологическим анализом, а также общепринятые стоматологическое (стимулированная сиалометрия, подсчет функционирующих малых слюнных желез нижней губы, сиалография, измерение размеров околоушных желез и УЗИ слюнных желез) и офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, время образования «сухих пятен» на роговице, окраска бенгальским розовым и флюоресцином эпителия конъюнктивы/роговицы с последующей биомикроскопией) обследования, описанные нами ранее [33, 34]. Больные, удовлетворяющие критериям синдрома Шегрена, с различными аутоиммунными заболеваниями или с проявившимися в процессе длительного наблюдения четкими признаками аутоиммунного заболевания (РА, системная красная волчанка — СКВ, системная склеродермия, полимиозит и гепатобилиарные заболевания) исключены из исследования.

Локальное применение ГК при БШ

ГК остаются наиболее универсальными противовоспалительными препаратами, обладающими также иммуномодулирующей активностью. ГК-терапия подавляет активность нейтрофилов и моноцитов, вызывает лим-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных БШ на начало наблюдения

Признак	Число обследованных	
	абс.	%
Сухой конъюнктивит/СКК	84/328	20,4/79,6
Нитчатый кератит	175	42,7
Увеличение ОУЖ I/II степени	174/169	42,3/41,2
Рецидивирующий сиалоаденит	251	61,1
Ксеростомия, n=398	352	88,4
≥ 2 фокусов лимфоидной инфильтрации в 4 мм ² гистологического препарата МСЖ, n=208	199	95,7
Поражение суставов/мышц	282/8	68,5/1,9
Неспецифические кожные высыпания	59	14,3
Синдром Рейно	105	25,5
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	56	13,6
Криоглобулинемическая пурпура	50	12,1
Смешанная пурпура	9	2,2
Язвенно-некротические высыпания	9	2,2
Повышение температуры тела >37,5°C	65	15,8
Регионарная лимфаденопатия	160	38,8
Генерализованная лимфаденопатия	74	18
Спленомегалия	26	6,3
Выпотной серозит	35	8,5
Интерстициальный пневмонит	236	57,3
Канальцевые поражения почек	90	21,8
Гломерулонефрит	15	3,6
ОПН /ХПН	4/12	0,9/2,9
Поражение желудочно-кишечного тракта	290	79,6
Поражение периферической нервной системы	89	21,6
Поражение ЦНС	14	3,4
Поражение черепных нервов	23	5,6
Неврологические нарушения	169	41
Аутоиммунный тиреоидит, n=113	75	66,4
Неоплазмы/лимфомы	2/16	0,5/3,9

Примечание. Здесь и далее в таблицах: МСЖ — малые слюнные железы, ОУЖ — околоушные железы, ОПН — острая почечная недостаточность, ХПН — хроническая почечная недостаточность, n — число обследованных.

фопению и депрессию клеточных иммунологических реакций. Учитывая, что внутрисуставное введение ГК зна-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных БШ

Признак	Число всего	обследованных абс.	%
Анемия, Нб <110 г/л	407	80	19,7
Лейкопения, <4000/мкл	408	187	45,8
Повышение СОЭ, >15 мм/ч	408	348	85,3
Тромбоцитопения, <100 000/мкл	406	11	2,7
Панцитопения	406	2	0,5
Гиперпротеинемия, общий белок >85,0 г/л	392	135	34,4
Гипопротеинемия, общий белок <65,0 г/л	392	11	2,8
Гипергаммаглобулинемия, более 22%	377	297	78,8
Криоглобулинемия, ≥2+	409	90	22
СМК	56	23	41,1
Поликлональная криоглобулинемия	56	33	58,9
Моноклональные иммуноглобулины в сыворотке и/или ВJ в моче	123	4	3,3
Гипокомplementемия, CH50, <35 ед/мл	200	50	25
Снижение уровня C3/C4 фракций комплемента, <0,5/0,2 мг/мл	50	6/16	12/32
РФ, ≥1/80	411	405	98,5
АНФ, ≥1/80	400	325	81,3
Ro/La-антиядерные антитела	147	132	89,8
АКЛ IgG/IgM, >23 GPL/>26 MPL	64	4/5	6/7,5
АКЛ, норма – до 22 GPE, >2 норм/>4 норм	96	24/8	24/8
СРБ, >2 мг%	410	101	24,5
ЦИК, >130 ед. опт. пл.	405	310	76,5
IgA, >235 МЕ/мл	179	107	60
IgG, >250 МЕ/мл	179	88	49
IgM, >405 МЕ/мл	179	26	14,5
Ат-ТГ, норма до 50 Ед/л, >2 норм	113	60	53
Ат-ТРО, норма до 20 Ед/мл, >2 норм	113	75	66
ТТГ, >4,0 МЕ/мл	113	28	25

Примечание. АКЛ — антикардиолипиновые антитела, Ат-ТГ — антитела к тиреоглобулину, Ат-ТРО — антитела к тиреоцитам, ТТГ — тиреотропный гормон.

личением околоушных желез (выраженная или поздняя стадия паренхиматозного паротита) выполнено внутривенное введение ГК. МП был выбран из-за растворимости в физиологическом растворе и растворе новокаина, что позволяет избежать травмирования слюнных желез. В каждую железу вводили 20–50 мг МП, растворенного в 0,5% 1,0 мл новокаина. На курс лечения — в среднем 6 (от 2 до 12) введений. Чтобы предотвратить попадание МП в рот, в течение 40 мин после введения препарата устья протоков obturировали подобранными по диаметру зондами, затем тампонируют в течение 4 ч. При смене тампонов пациент прополаскивал рот, чтобы избежать всасывания препарата через слизистую оболочку полости рта. Значительное уменьшение размеров больших слюнных желез наблюдали у всех пациентов ($p < 0,001$), увеличение саливации — у 15 ($p < 0,01$), улучшение состояния слизистой оболочки полости рта — у 14 ($p < 0,01$) и снижение лабораторной активности процесса (уменьшение СОЭ, повышение уровня лейкоцитов, снижение титров РФ) — у 12. Интересно, что при повторном офтальмологическом осмотре снижение степени дистрофии эпителия конъюнктивы/роговицы наблюдалось у 14 больных. В процессе лечения возникли осложнения в виде обострения паротита (у 2 больных) и повышения АД (у 5).

Мы считаем, что внутривенный метод введения ГК (с учетом возможных осложнений [36]) можно использовать в комплексном лечении сиалоаденита у пациентов с БШ при исключении ЛПЗ слюнных желез [35]. Комбинация внутривенного введения ГК и антибактериальной терапии способна заменить широко используемые в стоматологической практике при обострении паротита у больных

значительно улучшает течение абактериальных артритов (РА, псориатический, подагрический и т.д.), мы разработали новый метод внутривенного введения МП (метипред) в околоушные/поднижнечелюстные слюнные железы при БШ. 20 больным БШ со значительным уве-

БШ новокаиновые блокады и рентгенотерапию слюнных желез, которые дают тяжелые побочные эффекты [5]. После локальных введений ГК больные должны находиться на поддерживающих дозах ГК и АЦ до достижения стойкого терапевтического эффекта.

ГК в лечении СКК

При БШ имеется хроническая воспалительная инфильтрация слезных желез. Чтобы добиться противовоспалительного эффекта и увеличения слезовыделения, больным СКК вводят ГК [37, 38]. Как показали исследования, ГК более эффективно воздействуют на поверхностные повреждения эпителия конъюнктивы и роговицы, чем на слезовыделение. Улучшение офтальмологических проявлений заболевания на фоне такой терапии происходило даже без отчетливых признаков увеличения слезовыделения. ГК повышают продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А. Это в свою очередь тормозит образование арахидоновой кислоты и продуктов ее метаболизма — простагландинов, тромбксана и др. ГК подавляют образование свободных радикалов кислорода, участвующих в образовании перекисей липидов, повреждающих клеточные мембраны. ГК способствуют уменьшению проницаемости сосудистой стенки благодаря ингибированию синтеза гиалуронидазы; предупреждают возможность краевого скопления нейтрофилов, что приводит к уменьшению воспалительного экссудата, а торможение миграции макрофагов вызывает уменьшение процессов инфильтрации и грануляции [39].

По нашим данным, основанным на 30-летнем использовании ГК, оптимальным методом лечения СКК следует считать комбинацию перорального применения малых доз преднизолона и цитотоксиков [5, 24, 38] и местные инстилляци ГК (гидрокортизон, дексазон, дексаметазон, софродекс) по 1 капле 3–4 раза в день короткими курсами по 3 дня с последующим 3-дневным перерывом (максимально — 3 курса). Местно использовали ГК при выраженном воспалении слизистой оболочки глаза, которое сопровождается жалобами на чувство «жжения», «рези», «песка» и «инородного тела» в глазах. Перед назначением ГК необходимо провести посев с конъюнктивы и убедиться в отсутствии слизисто-гнойного отделяемого в ее полости. Если местная терапия не дает эффекта, возможно подконъюнктивальное введение препаратов по 0,2 мл через день (не более 5 инъекций). Такая схема оправдана при вовлечении в процесс роговицы (различная степень эпителиальной дистрофии, нитчатый или буллезно-нитчатый кератит), так как местные инстилляци могут ухудшить процесс эпителизации роговицы. Учитывая, что терапия ГК сопровождается развитием осложнений (задняя субкапсулярная катаракта, увеличение внутриглазного давления, глаукома и нарушение заживления ран роговицы [39]), местное лечение ГК при БШ проводится только в случаях тяжелого течения СКК и выраженных аллергических реакций на различные препараты, в том числе мази.

В конце 70-х годов мы разработали эффективный метод терапии нитчатого кератита и язв роговицы с помощью донорской сыворотки. Плазма донора смешивается во флаконе со стерильным физиологическим

раствором в соотношении 1:1. Флакон хранится в холодильнике. Смесь закапывают по 1 капле в каждый глаз каждые 60 мин. Через 30 мин после первого закапывания проводят инстилляцию бактерицидных капель (левомицетиновые, ципромед и др.) в оба глаза. Такая терапия наиболее эффективна при тяжелых проявлениях СКК и чистых язвах роговицы при синдроме Шегрена и БШ. Ее недостатками являются длительность приготовления капель, малые сроки их хранения (не более 3 сут в холодильнике) и постоянный поиск доноров. Предложенный нами метод лечения СКК с различными модификациями описан в зарубежной литературе. Учитывая хорошие результаты местного применения циклоспорина А при синдроме Шегрена и БШ с тяжелым СКК и язвами роговицы [39], целесообразно проведение исследований препарата в нашей стране у больных с тяжелыми офтальмологическими проявлениями.

ГК и АЦ в системной терапии БШ

Оценка терапии в группах больных, получавших малые дозы ГК ($n=151$), малые дозы ГК+АЦ ($n=147$), проведена в сравнении с группой больных с естественным течением заболевания ($n=94$). При длительном наблюдении летальный исход зафиксирован у 27 (28,7%) больных с естественным течением заболевания, у 10 (6,8%) больных, длительно получавших ГК+АЦ, и у 24 (15,8%) находившихся на ГК. Характеристики 3 групп больных БШ на начало наблюдения представлены в табл. 3. За исключением более короткой продолжительности лечения АЦ, а также более частого обнаружения криоглобулинемического васкулита, интерстициального пневмонита у больных, леченных АЦ, на начало наблюдения статистически значимых различий между группами не было. Группы больных были сопоставимы, что позволяло провести корректный анализ эффективности терапии. В табл. 4. представлены основные клинические и лабораторные различия в группах больных в зависимости от проводимого лечения. После завершения исследования большинство стоматологических проявлений заболевания в группе больных, получавших только заместительную терапию, либо не изменялось, либо прогрессировало (снижение саливации, нарастание частичной/полной адентии и грибкового стоматита, а также стадии паренхиматозного паротита). Стоматологические и офтальмологические симптомы статистически достоверно улучшались только у больных, получавших терапию, при этом более значимо — у леченных ГК+АЦ. При естественном течении заболевания наблюдались прогрессирование интерстициального пневмонита, канальцевых поражений почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) и нарастание полинейропатии. Уменьшение системных проявлений заболевания достоверно чаще отмечалось в группах больных, получавших терапию, причем более заметно в группе ГК+АЦ. Только в последней

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. *Сопоставление групп больных с естественным течением заболевания, леченных малыми дозами ГК и малыми дозами ГК+малыми дозами АЦ*

Признак	Естественное течение БШ (n=94)	Малые дозы ГК (n=151)	Малые дозы АЦ+ГК (n=147)	p
Возраст, годы	Медиана 40,5 МКР 34—52	Медиана 45 МКР 35—52	Медиана 44 МКР 38—54	0,190
Длительность БШ, годы	Медиана 8 МКР 4—15	Медиана 10 МКР 5—15	Медиана 8 МКР 4—14	0,196
Длительность лечения, годы	Медиана 11 МКР 6—10	Медиана 10 МКР 5—15	Медиана 5 МКР 5—7	*
Интенсивная терапия	—	30 (19,9)	34 (23,1)	0,586
Варианты течения: подострый хронический	64 (68,1) 30 (31,9)	103 (68,2) 48 (31,8)	100 (68) 47 (32)	0,999
Стадии БШ: начальная выраженная поздняя	6 (6,3) 54 (57,5) 34 (36,2)	8 (5,3) 84 (55,6) 59 (39,1)	7 (4,7) 82 (55,8) 58 (39,5)	0,973
Стадии СКК:	Медиана 1 МКР 1—2	Медиана 1 МКР 1—2	Медиана 1 МКР 1—2	0,919
кератит	39 (42,4)	59 (39,1)	69 (46,9)	0,388
увеличение ОУЖ II степени	37 (39,8)	52 (34,4)	65 (44,2)	0,224
увеличение ОУЖ I степени	43 (46,2)	72 (47,7)	56 (38,1)	0,213
рецидивы паротита	54 (58,1)	92 (60,9)	91 (61,9)	0,834
грибковый стоматит	46 (50,6)	83 (55)	79 (53,7)	0,798
ретенционные боли	23 (25,3)	27 (17,9)	29 (19,7)	0,374
Адентия: частичная полная	28 (30,4) 17 (18,5)	62 (41,1) 15 (9,9)	58 (39,5) 17 (11,6)	0,247
Васкулит слизистой полости рта	5 (5,5)	14 (9,3)	20 (13,6)	0,119
Сиалометрия, мл	Медиана 1 МКР 0—2,3	Медиана 0,95 МКР 0—2,0	Медиана 0,5 МКР 0—1,8	0,389
Биопсия МСЖ, фокусы инфильтрации	Медиана 4 МКР 3—6	Медиана 4 МКР 2—5,5	Медиана 4 МКР 3—6	0,404
Поражение суставов	60 (63,8)	115 (76,2)	100 (68)	0,095
Криоглобулинемическая пурпура	5 (5,3)	17 (11,3)	23 (15,7)	0,049**
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	9 (9,6)	20 (13,3)	24 (16,3)	0,324
Смешанная пурпура	2 (2,1)	4 (2,7)	3 (2)	1,0
Язвы голеней	1 (1,1)	4 (2,7)	4 (2,7)	0,693
Регионарная лимфаденопатия	33 (35,1)	56 (37,1)	53 (36,1)	0,951
Генерализованная лимфаденопатия	16 (17)	24 (15,9)	22 (15)	0,913
Интерстициальный пневмонит	40 (42,6)	83 (55)	96 (65,3)	0,002**
Канальцевые поражения почек	11 (11,7)	36 (23,8)	34 (23,1)	0,101
Гломерулонефрит	2 (2,1)	5 (3,3)	7 (4,8)	0,548
ОПН	0	1 (0,7)	1 (0,7)	0,952
ХПН	3 (3,2)	4 (2,7)	7 (4,8)	
Полинейропатия	10 (10,6)	26 (17,2)	29 (19,7)	0,174
Поражение ЦНС	1 (1,1)	4 (2,7)	8 (5,4)	0,204

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Признак	Естественное течение БШ (n=94)	Малые дозы ГК (n=151)	Малые дозы АЦ+ГК (n=147)	p
Анемия	12 (13,2)	31 (20,8)	29 (19,7)	0,307
Лейкопения	46 (46,2)	67 (44,7)	71 (48,3)	0,821
Криоглобулинемия	15 (16,3)	30 (20)	38 (25,9)	0,189
СОЭ, мм/ч	Медиана 30 МКР 20—40	Медиана 35 МКР 23—48	Медиана 35 МКР 20—45	0,091
Гипергаммаглобулинемия, %	Медиана 28 МКР 23—31,9	Медиана 27,2 МКР 23,4—33,6	Медиана 28,5 МКР 23,5—33,2	0,695

Примечание. * — значимое различие (критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$) отмечено в отношении длительности лечения АЦ, которая была меньше, чем длительность лечения ГК и длительность наблюдения за естественным течением БШ; ** — рецидивирование криоглобулинемическая пурпура и интерстициальный пневмонит чаще наблюдались в группе больных, получавших АЦ. В скобках — процент больных (здесь и в табл. 5, 6). ИКР — интерквартильный, МКР — межквартильный размах.

Таблица 4. Результаты длительной терапии малыми дозами ГК, ГК+АЦ и только заместительной терапии при завершении исследования

Признак	Естественное течение (n=94)	Малые дозы дозы ГК (n=151)	Малые дозы АЦ+ГК (n=147)	p*
Увеличение ОУЖ II степени	Нет изменений	* ↓ на 19,2%	↓ на 39,5%	0,001
Увеличение ОУЖ I степени	То же	↓ на 14,6%	↓ на 19,7%	0,244
Рецидивы паротита	↓ на 30,1%	↓ на 56,3% ↓ на 56,3%	↓ на 61,2%	0,391 <0,001
Грибковый стоматит	↑ частоты	↓ на 13,9%	↓ на 25,2%	0,014
Ретенционные боли ОУЖ	Нет изменений	Нет изменений	↓ на 14,3%	
Васкулит слизистой полости рта	То же	То же	↓ на 8,2%	
Сиалометрия	↓ саливации	— « —	↑ саливации	
Биопсия МСЖ (фокусы)	Нет изменений	— « —	↓ числа фокусов	
Стадия заболевания	Прогрессирование у 48,3%	Прогрессирование у 36,3%	Прогрессирование у 28,0%	0,064
	То же	То же	То же	0,002 0,140
Адениты	Прогрессирование у 72%	Прогрессирование у 61,8%	Прогрессирование у 38,5%	0,103
	То же	То же	То же	<0,001 <0,001
Стадия СКК	Нет изменений	Медиана 1-й стадии (МКР 0—1-й стадии)	Медиана 0-й стадии (МКР 0—1-й стадии)	0,025 **
Нитчатый кератит	То же	↓ на 13,2% 95% ДИ 24,6—42%	↓ на 33,3% 95% ДИ 4,1—22,3%	Сравнение ДИ
Поражение суставов	↓ не значимо	↓ на 50,3%	↓ на 58,5%	0,156
Криоглобулинемическая пурпура	↑ не значимо	↓ не значимо	↓ на 8,8%	
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	↓ не значимо	↓ на 11,3%	↓ на 16,3%	0,211
Генерализованная лимфаденопатия	↑ не значимо	↓ не значимо	↓ на 11,6%	
Регионарная лимфаденопатия	↑ не значимо	↓ на 16,6%	↓ на 27,2%	0,02
Интерстициальный пневмонит	↑ на 35,1%	↑ на 33,1% То же	↑ на 13,6%	0,736 <0,001
Рецидивы пневмоний	↑ не значимо	↑ не значимо	↓ не значимо	

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Признак	Естественное течение (n=94)	Малые дозы дозы ГК ГК (n=151)	Малые дозы АЦ+ГК (n=147)	p*
Канальцевое поражение почек	↑ на 24,5%	↑ на 22,5%	То же	0,719
ХПН, связанная с канальцевым поражением	↑ на 7,4%	↑ на 5,3%	не появилась	0,505
Полинейропатия	↑ на 16%	↑ на 15,2%	↑ не значимо	0,833
Анемия	↑ на 15,4%	↓ не значимо	↓ не значимо	
Лейкопения	↓ не значимо	↓ на 15,4%	↓ на 19,2%	0,361*
Криоглобулины	нет изменений	↓ не значимо	↓ на 17,8%	
γ-Глобулины	То же	Медиана 24,9% МКР 20,3—30,2%	Медиана 21,8% МКР 19,2—24,8%	<0,001**
СОЭ	— « —	Медиана 25 мм/ч МКР 16—37	Медиана 18 мм/ч МКР 11—27	<0,001**

Примечание. * — различие между двумя пропорциями, двусторонний критерий, ** — критерий Манна—Уитни.

Таблица 5. Частота побочных эффектов лекарственной терапии у больных БШ

Возможные побочные эффекты лекарственной терапии	Естественное течение БШ (n = 94)	Малые дозы ГК (n = 151)	ГК+хлорбутин 2–4 мг/сут (n = 80)	ГК+ЦФ 400–800 мг/мес (n=67)
Респираторные вирусные инфекции	20 (21)	10 (6,6)	14 (17,5)	11 (16,3)
Рецидивирующая герпетическая инфекция	10 (10,5)	4 (2,6)	20 (25)	19 (28,3)
Обострение паротита	54 (57)	7 (4,6)	2 (2,5)	1 (1,5)
Ангулярный стоматит	57 (60,4)	62 (41)	16 (20)	21 (31)
Обострение синусита	6 (6,4)	4 (2,6)	14 (17,5)	10 (15)
Фурункулез, гнойничковая сыпь	1 (1)	1 (0,6)	10 (12,5)	4 (5,9)
АГ	2 (2,1)	12 (8)	4 (5)	10 (15)
Синдром Кушинга	—	13 (8,6)	2 (2,5)	11 (16,3)
Анемия, < 80 г/л	2 (2,1)	1 (0,6)	1 (1,2)	5 (7,4)
Лейкопения, < 2000/мкл	5 (5,3)	—	20 (25)	10 (15)
Тромбоцитопения, <50 000/мкл	1 (1)	2 (1,3)	2 (2,5)	3 (4,5)
Гипертрансаминаземия	2 (2,1)	2 (1,3)	—	10 (15)
Глюкозурия	—	3 (2)	—	7 (10,4)
Гипергликемия	—	2 (1,3)	2 (2,5)	4 (5,9)
Остеопоротические переломы позвонков	—	16 (10,6)	—	2 (3)
Перелом шейки бедренной кости	2 (2,1)	2 (1,3)	—	—

группе снижалась частота рецидивов криоглобулинемической пурпуры и значительно реже выявлялась генерализованная лимфаденопатия, медленнее прогрессировали поражения легких и почек. Анализ лабораторных данных в конце исследования показал нарастание частоты анемии и отсутствие изменений других параметров. Улучшение лабораторных показателей наблюдалось лишь у леченых больных, при этом более значимым оно было у получавших

ГК+АЦ, криоглобулинемия выявлялась существенно реже только в последней группе.

Частота побочных эффектов терапии у больных БШ представлена в табл. 5. Рецидивы респираторной инфекции, ангулярного стоматита и паротита значительно чаще развивались в группе с естественным течением заболевания, в то время как рецидивы герпетической инфекции, синусита, фурункулеза и гнойничковая сыпь — у больных с длительным приемом

АЦ. Артериальная гипертензия и синдром Кушинга чаще отмечались у леченных малыми дозами ГК и ГК+АЦ, что было связано с проведением у трети больных интенсивной терапии. Снижение уровня лейкоцитов <2000/мкл чаще было связано с приемом хлорбутина, тогда как анемия, тромбоцитопения чаще встречались у получавших ЦФ. Снижение дозы АЦ или их отмена быстро приводили к нормализации лабораторных показателей. У 7 (8,7%) больных потребовалась отмена хлорбутина и у 8 (12%) — ЦФ по объективным причинам.

Выживаемость больных БШ в зависимости от терапии, оцененная методом Каплана—Мейера, представлена на рис. 1, 2. Выживаемость в 3 группах больных за 10—15—20 лет наблюдения была выше у получавших лечение и значительно ниже у нелеченых АЦ. Имеется статистически значимая разница между вероятностью выживания в этих двух группах больных БШ (лог-ранговый критерий $\chi^2=2,089, p=0,037$).

Эффективность терапии БШ представлена в табл. 6. Как видно из этой таблицы, при естественном течении заболевания наблюдалось неуклонное его прогрессирование более чем у половины больных; другой половине пациентов требовалась интенсивная терапия. Высокая частота летальных исходов в этой группе связана с развитием злокачественных ЛПЗ и проведением курсов полихимиотерапии. Более трети больных при естественном течении заболевания инвалидизировались. У получавших малые дозы ГК и ГК+АЦ наблюдались улучшение соответственно в 30 и 55% случаев и прогрессирование заболевания в 45 и 30%. Трети больных в этих группах проводили интенсивную терапию, наиболее часто связанную с развитием тяжелых системных осложнений (выпотной серозит, гломерулонефрит, язвенно-некротический васкулит, полиневрит и энцефаломиелополирадикулоневрит). В массивной гормональной и цитотоксической терапии, включавшей ПТ, КПТ, ПФ, КФ и ДФП+ПТ, нуждалась треть больных, получавших лечение, и более половины больных с естественным течением заболевания.

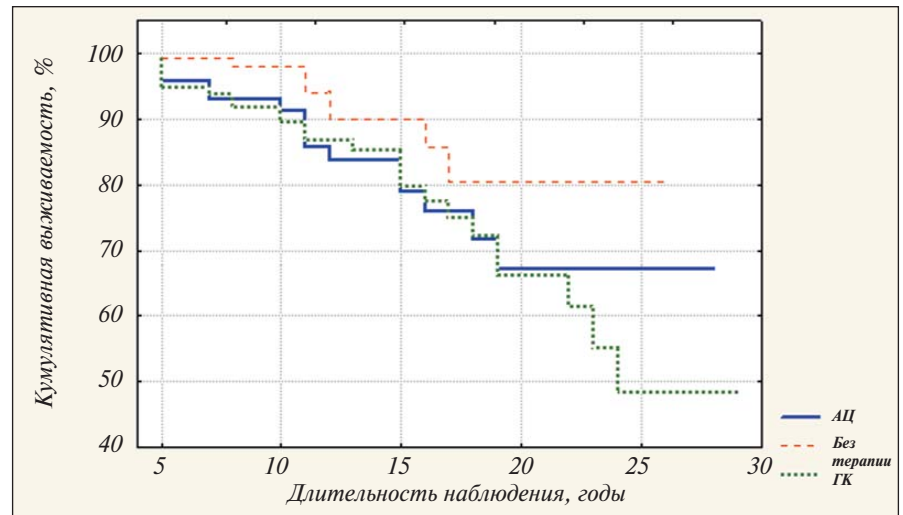


Рис. 1. Кривые Каплана—Мейера, показывающие вероятность выживания больных БШ, получавших различное лечение. Выживаемость (в %) в трех группах больных

	БШ за период наблюдения:		
	за 10 лет	за 15 лет	за 20 лет
естественное течение БШ	90,9	7,7	64,4
получавшие АЦ	97,5	88,5	77,8
получавшие ГК	88,4	8,1	63,4

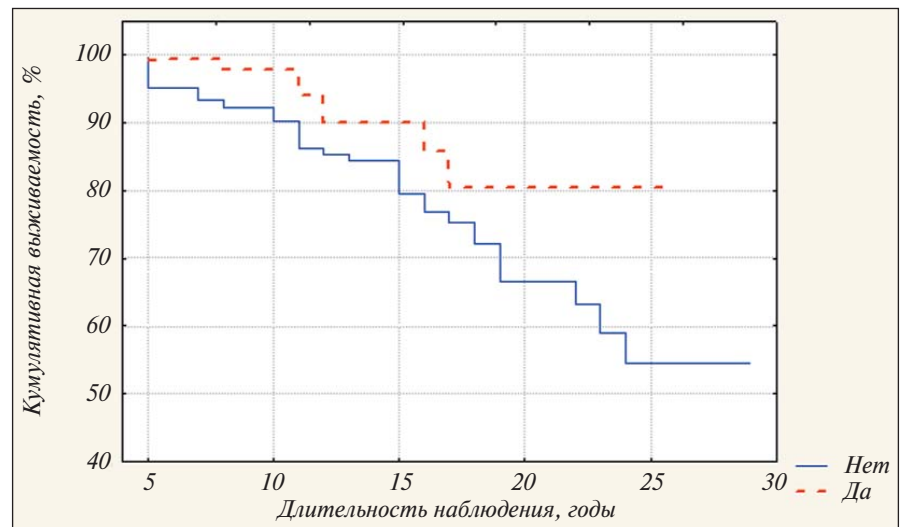


Рис. 2. Кривые Каплана—Мейера, показывающие выживаемость больных БШ, получавших («Да») и не получавших («Нет») АЦ

Интенсивная терапия БШ

За последние 30 лет значительно возрос интерес к применению ударных доз (ПТ) МП для лечения наиболее тяжелых форм ревматических заболеваний [40]. Другим весьма перспективным направлением является использование комбинации мегадоз ЦФ и МП. В лечении наиболее тяжелых форм ревматических заболеваний ПТ ГК обязательно должна сочетаться с активной цитотоксической терапией, в первую очередь с использованием ЦФ, так как только комбинированная терапия реально позволяет улучшить прогноз [41].

При ревматических заболеваниях нередко встречаются так называемые кризовые состояния. При БШ

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 6. Результаты лечения больных БШ ГК и цитотоксическими препаратами

Результат	Естественное течение (n=94)	ГК (n=151)	ГК+АЦ (n=147)
Значительное улучшение	—	10	30
Незначительное улучшение	10	20	25
Без изменения	25	25	15
Прогрессирование	65	45	30
Инвалидизация	40	25	10
Усиление терапии	65	45	30
Летальный исход	27 (28,3)	24 (15,8)	10 (6,8)

такими кризовыми состояниями являются: генерализованный язвенно-некротический васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунные панцитопении, цереброваскулит и миелополирадикулоневрит вследствие некротизирующего васкулита. Эти состояния протекают скоротечно и, как правило, без использования интенсивных методов лечения (ПТ, КПТ, сочетание экстракорпоральных методов с КПТ) заканчиваются летально или приводят к тяжелой инвалидизации. Начатое в середине 80-х годов изучение методов терапии кризовых состояний при БШ позволило отработать схемы, показания и противопоказания для интенсивной терапии, оценить частоту и тяжесть ее побочных эффектов.

Одним из важнейших эффектов ПТ является подавление активности нейтрофилов и моноцитов. Стойкое снижение продукции иммуноглобулинов, уменьшение образования аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) происходят благодаря тормозящему действию ПТ на В-лимфоциты. Проведенные нами в середине 80-х годов исследования по использованию ПТ и КПТ по классической схеме [27] у больных БШ показали высокую эффективность такой терапии при язвенно-некротическом васкулите, полисерозите, полиневрите и других тяжелых системных проявлениях заболевания. Клиническое улучшение сопровождалось снижением уровня иммуноглобулинов трех классов, ЦИК, криоглобулинов, титров РФ и повышением уровня комплемента. Интересно, что у 10 больных, которым проводили биопсию слюнных желез до и через 7 дней после ПТ, в биоптатах слюнных желез уменьшалась степень лимфоидной инфильтрации, а также снижалось или полностью исчезало свечение иммуноглобулинов, фибриногена и С3-фракции комплемента при использовании иммунофлуоресцентного метода.

Несмотря на успешное использование ПТ в лечении тяжелых системных проявлений БШ, у трети больных (наиболее часто с моноклональной криоглобулинемией, рецидивирующей крио- и гипергаммаглобулинемической пурпурой) достичь стойкого кли-

нического эффекта не удается, что послужило поводом для использования эфферентных методов гемокоррекции (мембранная, центрифужная, сорбционная и др.) в комплексном лечении. Экстракорпоральная терапия, как показано в некоторых исследованиях, помимо механического удаления из кровотока патологических макромолекул, оказывает иммуномодулирующее действие, улучшает микроциркуляцию, способствует деблокированию ретикулоэндотелиальной системы, усиливает фагоцитоз, повышает чувствительность клеток к ГК, а также приводит к изменению физико-химических свойств ЦИК [42]. Наш первый опыт использования эфферентных методов (гемосорбция, криoadсорбция, ПФ, КФ,ДФП) в сочетании с КПТ [31] продемонстрировал высокую эффективность такого лечения у больных с тяжелыми криоглобулинемическими васкулитами, гломерулонефритами, энцефаломиелополирадикулоневритами и др.

У 50 женщин с БШ с медианой возраста 48,4 года (20–65 лет) проводили комбинированную ПТ (в/в капельно по 1,0 г МП в течение 3 дней, на 2-й день к 1,0 г МП добавляли 1,0 г ЦФ по классической схеме) [27]. После окончания КПТ больные получали поддерживающие дозы преднизолона/МП (5–40 мг/сут) и АЦ (хлорбутин/лейкеран 2–6 мг/сут или ЦФ 200–1600 мг в/м в месяц) в зависимости от тяжести системных проявлений. Эффективность терапии оценивали на 1–14–20-й день после курса КПТ. Срок наблюдения за больными, получавшими КПТ, составил от 5 до 22 лет. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне КПТ представлена в табл. 7, 8. Уменьшение размеров околоушных желез и лимфатических узлов, исчезновение лихорадки, обратное развитие выпотного серозита наблюдались у большинства больных БШ. У 3 больных с псевдолимфомой и у 2 с МАЛТ-лимфомой, кроме значительного уменьшения слюнных/слезных желез и периферических лимфатических узлов, отмечено уменьшение внутригрудных лимфатических узлов и фокусов лимфоидной инфильтрации в легких по данным повторных рентгенологических исследований. Отчетливый положительный эффект наблюдался у больных БШ с полиневритом, цереброваскулитом, энцефаломиелополирадикулоневритом, язвенно-некротическим васкулитом и нефритом на фоне поликлональной/моноклональной криоглобулинемии. Однако у ряда больных этот эффект был нестойким и требовалось усиление терапии (повторные курсы КПТ или использование эфферентных методов в сочетании с КПТ). Кратковременный и нестойкий эффект чаще отмечался у больных БШ с моноклональной криоглобулинемией, гипергаммаглобулинемической или смешанной пурпурой, чувствительной полиневропатией и интерстициальным пневмонитом. Наиболее тяжелым больным проводили до 3–4 курсов КПТ в течение месяца (до 9–12 г МП и 3–4 г ЦФ). Как правило, это были больные с цереброваскулитом, энцефаломие-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

елополирадикулоневритом, генерализованным язвенно-некротическим васкулитом с ДВС-синдромом и криоглобулинемическим гломерулонефритом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Клиническое улучшение у больных БШ на фоне КПТ сопровождалось отчетливой положительной динамикой лабораторных показателей (см. табл. 8). Значительное повышение уровня гемоглобина, лейкоцитов, снижение СОЭ, уровня гамма-глобулинов, IgG/IgM, титров РФ и суточной протеинурии наблюдалось в большинстве случаев. У некоторых пациентов зафиксировано снижение уровня АНФ, криоглобулинов, повышение уровня IgA, общего комплемента и С3/С4 его фракций. Если у больных с поликлональной криоглобулинемией удавалось добиться исчезновения криоглобулинов из сыворотки крови, то моноклональные криоглобулины постоянно обнаруживались в крови, несмотря на уменьшение частоты или исчезновение рецидивов пурпуры. Обращало на себя внимание ухудшение кожной и мышечной микроциркуляции у многих больных непосредственно после проведения КПТ, что послужило поводом для разработки реокорректирующей терапии и использования эфферентных методов для лечения сосудистых нарушений у больных БШ.

Карбогемосорбция, криoadсорбция, ПФ, КФ, ДФП в сочетании с комбинированной ПТ при БШ

Проведенная нами ранее сравнительная оценка различных эфферентных методов терапии [31] показала, что ПФ и ДФП более эффективны при тяжелых формах БШ, чем сорбционные методы. Гемосорбция и криoadсорбция хорошо купировали лекарственные дерматиты, ХПН и у ряда больных — офтальмологические проявления заболевания [38].

У 50 женщин 20—70 лет, страдающих БШ, проводили курсы ПФ в сочетании с комбинированной ПТ по стандартным программам, описанным ранее

Таблица 7. Динамика клинических проявлений у больных БШ, получавших комбинированную ПТ (n=50)

Клинические проявления	Число больных	Положительная динамика		Результат
		1-й день	14—20-й день	
Значительное увеличение слюнных желез	35	25	32	+++
Лихорадка, >38°C	20	20	20	+++
Лимфаденопатия	15	10	14	+++
Псевдолимфома	3	1	3	+++
MALT-лимфома	2	1	2	+++
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	18	2	6	+
Криоглобулинемическая пурпура	12	4	6	++
Некротизирующий васкулит	18	8	12	++
Выпотной серозит	5	3	5	+++
Аутоиммунная гемолитическая анемия	3	1	3	+++
Легочный фиброз	2	1	1	++
Гломерулонефрит	8	2	4	++
Почечная недостаточность	8	2	4	++
Полинейропатия	10	4	3	+
Полиневрит	10	6	9	+++
Энцефаломиелополирадикулоневрит	2	1	1	++
Цереброваскулит	2	2	2	+++

Примечание. + удовлетворительный результат, ++ хороший, +++ отличный.

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей у больных БШ на фоне комбинированной ПТ (M±m; n=50)

Показатель	До КПТ	После КПТ	p
Нб, г/л	98,8±5,0	116,6±4,2	< 0,05
Лейкоциты, тыс/мкл	4,4±0,4	8,8±0,8	< 0,001
СОЭ, мм/ч	50,7±5,3	27,7±3,2	< 0,001
γ-Глобулины, %	29,8±2,4	22,7±1,6	< 0,001
Титры РФ (латекс-тест)	4,73±0,4	2,0±0,4	< 0,001
ЦИК, ед. опт. пл.	0,63±0,8	0,27±0,3	< 0,001
Суточная протеинурия, г/л	1,67±0,7	0,4±0,2	< 0,005

[28, 31]. Для ДФП использовали аппарат КМ-8500 («Kuragay», Япония) и фильтры «Plasmacure» и «Evaflix». МП (250—1000 мг) и ЦФ (200—1000 мг) вводили после каждого сеанса ПФ и ДФП в зависимости от тяжести системных проявлений. Сроки на-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 9. Динамика основных системных проявлений у больных БШ после ПФ+КПТ (n=50)

Клинические проявления	Число случаев	Положительная динамика сразу после лечения	через год	Результат
Лихорадка	18	18	16	+++
Псевдолимфома	3	3	3	+++
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	15	7	13	+++
Криоглобулинемическая пурпура	20	14	10	++
Смешанная пурпура	5	3	5	+++
Язвенно-некротический васкулит	8	8	6	+++
Полиневрит	10	5	6	+++
Энцефаломиелополирадикулоневрит	1	1	1	+++
Криоглобулинемический нефрит	10	10	10	+++
Лекарственный дерматит	3	3	3	+++
Альвеолит	4	2	2	++

Примечание. ++ хороший, +++ отличный результат.

ложительный эффект получен у больных БШ с продуктивным и продуктивно-деструктивным васкулитом: уменьшение либо исчезновение рецидивов гипергамма-, криоглобулинемической или смешанной пурпуры, эпителизация васкулитных язв, полное исчезновение криоглобулинемического нефрита. Только у 1 больной, несмотря на значительное улучшение, после 3 курсов ПФ+КПТ не удалось полностью купировать криоглобулинемический гломерулонефрит, и через 4 года у нее стали нарастать признаки ХПН. У части больных БШ с моноклональной криоглобулинемией потребовалось проведение регулярных курсов экстракорпоральной терапии, что говорит о необходимости разработки у них программных методов ПФ, ДФП. У 4 больных удалось полностью справиться с тяжелой ишемией сосудов голени и предотвратить развитие гангрены нижних конечностей.

блюдения составили от 1 года до 25 лет. Динамика основных системных проявлений у больных БШ после ПФ и ДФП в сочетании с КПТ представлена в табл. 9. Как видно из этой таблицы, отчетливый по-

Исследование центральной и периферической гемодинамики с использованием ¹³¹I и ¹³³Xe выявило значительное улучшение этих показателей после комбинированной терапии (ПФ, ДФП+КПТ). Кли-

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей у больных БШ после ПФ+КПТ (M±m)

Показатель	До ПФ+КПТ	После 3-х сеансов ПФ+КПТ	p
Нб, г/л	92,8±4,9	116±0,8	< 0,05
Лейкоциты, тыс/мкл	4,2±0,4	9,2±0,8	< 0,001
СОЭ, мм/ч	52,4±5,3	26±4,3	< 0,001
Фибриноген, г/л	5,2±0,37	3,2±0,4	< 0,001
α ₂ -Глобулины, %	13,4±1,2	10,1±1,1	< 0,05
γ-Глобулины, %	29,8±2,3	22,7±1,5	< 0,001
СРБ, мг	2,9±0,3	1,4±0,4	< 0,05
Общий комплемент	28,7±5,2	39,4±5,1	< 0,001
Титры РФ (латекс-тест)	5,86±0,5	2,1±0,6	< 0,001
Титры АНФ (Нер 2)	12,1±2,3	3,2±1,5	< 0,001
ЦИК, ед. опт. пл.	0,62±0,8	0,24±0,5	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	140±8,4	62±7,2	< 0,001
Суточная протеинурия, г/л	2,4±0,8	0,3±0,2	< 0,001

ническое улучшение у больных БШ с генерализованным васкулитом после лечения коррелировало с нормализацией показателей иммунопатологической активности заболевания (табл. 10). Как видно из данных табл. 10, использование экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с КПТ сопровождалось достоверной положительной динамикой большинства лабораторных показателей, отражающих воспалительную и иммунологическую активность заболевания (СОЭ, уровень фибриногена, α₂-глобулина, СРБ, уменьшение содержания АНФ, РФ, иммуноглобулинов, ЦИК и повышение уровня общего комплемента). Кроме того, у больных БШ и криоглобулинемическим нефритом нормализовался повышенный уровень креатинина в крови, значительно уменьшалась суточная протеинурия.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Криоглобулинемия наблюдается у трети больных БШ. У половины из них отмечается смешанная моноклональная криоглобулинемия (СМК). Установлено, что наличие криоглобулинемии, особенно СМК, сопровождается более выраженными клиническими симптомами и является плохим прогностическим признаком [5, 43, 44]. В структуре летальности больных БШ криоглобулинемический васкулит занимает первое место [5]. СМК — основной предиктор развития злокачественных ЛПЗ у больных БШ.

ДФП — наиболее эффективный метод терапии криоглобулинемических васкулитов [31], однако из-за высокой стоимости фильтров она практически не используется. Недостатком ПФ является то, что вместе с патологическими компонентами крови удаляются и нормальные, обеспечивающие жизненно необходимые физиологические процессы (белки, электролиты). Хотя доказано, что перечисленные компоненты быстро восстанавливаются и их активность даже повышается, определить порог безопасного удаления их из крови при длительных курсах ПФ трудно [42]. Применение для ПФ донорских компонентов крови (свежезамороженная плазма, альбумин) может отчасти решить эту проблему, но сопряжено с опасностью передачи гемотрансмиссивных инфекций (гепатит, ВИЧ, цитомегаловирусы и др.), аллергическими реакциями, проблемами аллоиммунизации, иммуносупрессии, нарушениями микроциркуляции, функции печени, почек и т.д. Стоимость лечения при этом значительно возрастает. Интенсивность и длительность ПФ у больных с СМК зависят от наличия гипопротеинемии, а также степени ослабления иммунной системы.

В последние 10 лет мы активно используем КФ в терапии криоглобулинемических васкулитов при БШ. Он позволяет избирательно удалять из плазмы патологические компоненты (криоглобулины), участвующие в патогенезе криоглобулинемических васкулитов, и переливать обратно очищенную плазму. Это дает возможность проводить интенсивные курсы лечебного ПФ без применения донорской плазмы и альбумина, не боясь развития глубокой гипопротеинемии и связанных с ней осложнений. Метод гепаринокриофракционирования плазменных белков не уступает по эффективно-

Таблица 11. Клинико-лабораторные показатели у больных БШ с СМК до и после КФ ($M \pm m$; $n = 34$)

Клинические проявления	До КФ	После КФ
Лихорадка	++	—
Полинейропатия	++	+
Лимфаденопатия	++	—
Рецидивы пурпуры	++	—
Язвенно-некротический васкулит	++	—
Интерстициальный пневмонит	++	+
Интерстициальный нефрит	+	—
Гепатоспленомегалия	+	—
Увеличение ОУЖ	II степень	0—I степень
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	1200,7±217,3	219±98,8
Фибриноген г/л (2—4)	5,0±1,1	3,3±0,6
СРБ, мг% (до 2,0)	4,3±2,4	1,7±1,0
Серомукоид, ед. (0,21—0,27)	0,5±0,18	0,37±0,09
ЦИК, ед. опт. пл. (до 130)	424,8±225,1	201,4±86,9
СОЭ, мм/час (2—15)	40,9±7,3	20,7±9,9
С3-компонент комплемента, мг% (>55)	45,7±12,3	60,8±8,4
С4-компонент комплемента, мг% (>12)	8,3±4,7	16,3±3,8
Hb, г/л (115—150)	100,7±14,1	116,8±10,3
Суточная протеинурия, г/с	1,6±0,8	0,15±0,1

сти ДФП, но значительно дешевле и доступнее. Методика проведения КФ описана нами ранее [42].

Больным с СМК ($n=34$) и поликлональной криоглобулинемией ($n=15$) проводили процедуры КФ. Клинико-лабораторные показатели у больных со II типом криоглобулинемии до и после проведения КФ представлены в табл. 11. Улучшение этих показателей наблюдалось при II/III типе криоглобулинемического васкулита и сопровождалось исчезновением криоглобулинов при III типе и значительным снижением уровня криоглобулинемического белка при II типе.

Несмотря на исчезновение рецидивов СМК-пурпуры, моноклональный IgMκ сохранялся в крови. Это позволяет предположить, что синтезирующие моноклональный белок лимфоидные клетки не элиминируются полностью с помощью КФ+КПТ. Следовательно, необходимы новые подходы к терапии криоглобулинемических васкулитов. Возможно, использование моноклональных антиCD20-антител улучшит прогноз у больных с тяжелыми формами криоглобулинемических васкулитов [45, 46].

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 12. Побочные эффекты КПТ и экстракорпоральных методов (ПФ, ДФП, КФ)+КПТ

Побочный эффект	МП 3,0 г + ЦФ 1,0 (n=50)	ПФ, ДФП, КФ + КПТ (n=50)
Тахикардия	20	16
Гиперемия лица	10	8
Эмоциональное возбуждение	20	12
Артриты коленных суставов	8	—
Геморрагический цистит	4	2
Брадикардия	2	—
АГ	18	2
Нарушение мозгового кровообращения	—	4
Синдром Кушинга	2	10
Повышение уровня сахара в крови	4	2
Глюкозурия	6	2
Гипертрансаминаземия	10	4

Побочные эффекты КПТ и экстракорпоральных методов лечения в сочетании с КПТ представлены в табл. 12. Побочные эффекты КПТ — тахикардия, гиперемия лица, эмоциональное возбуждение, быстро проходящие артриты, преимущественно коленных суставов; редко наблюдались брадикардия, повышение уровня сахара в крови и глюкозурия. Такие нежелательные явления, как геморрагический цистит и гипертрансаминаземия, были связаны с использованием ЦФ в комбинированной ПТ. При использовании ПФ, ДФП наряду с присущими ПТ побочными эффектами значительно чаще наблюдался синдром Кушинга, у 1 больной через 8 ч после ПФ развилась клиническая картина острого нарушения мозгового кровообращения с гемипарезом, потерей речи и неврологическими признаками стволовой симптоматики. Диагностирован ишемический инсульт. Только в этом случае наблюдалось значительное повышение АД, в то же время в группе больных, получавших только КПТ, частота артериальной гипертензии составила 18%.

Влияние лечения ГК и АЦ на развитие злокачественных ЛПЗ и остеопороза при БШ

Лечение ГК и АЦ у больных БШ, оказывая положительное действие на течение заболевания, в отдаленные сроки может приводить к различным негативным последствиям. Среди известных побочных эффектов длительного приема малых доз преднизолона (<10 мг) — повышение аппетита, увеличение массы тела, задержка жидкости, развитие синдрома Кушинга, артериальная гипертензия, диабет, атеросклероз,

образование заднекапсулярной катаракты, повышенная чувствительность к инфекциям — особое место занимает индуцированный ГК. При длительном приеме АЦ на первый план выходит их способность стимулировать развитие неоплазм и ЛПЗ.

У большинства больных РА уже на ранней стадии заболевания определяется умеренная или значительная потеря костной массы [47]. При этом она наиболее выражена у больных, получавших малые дозы ГК (<10 мг/сут). По данным [48, 49], прием низких доз преднизолона не оказывал существенного влияния на минеральную плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. При проведении ПТ у больных РА не обнаружено существенных изменений МПК [50].

У больных с ревматическими заболеваниями (СКВ, РА), длительное время получавших хлорбутин или ЦФ, наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований влагалища, шейки матки, мочевого пузыря и ЛПЗ. Оба препарата обладают сходными клинической эффективностью и спектром побочных явлений, различие состоит лишь в том, что при использовании ЦФ чаще развиваются геморрагический цистит и карцинома мочевого пузыря, а при лечении хлорбутином — супрессия костно-мозгового кровотока [10, 51]. Прослеживается отчетливая тенденция к использованию у больных с ревматическими заболеваниями интермиттирующих высоких доз ЦФ для внутривенного введения в связи с меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с таковыми при длительном пероральном приеме препарата. По данным последних исследований, при лечении АЦ частота развития злокачественных новообразований и ЛПЗ зависит от дозы препарата и длительности терапии [51, 52].

Работ, посвященных изучению данной проблемы при БШ, нет, за исключением проведенного нами исследования [5, 53, 54]. Поскольку иммунопатологические процессы при БШ и РА во многом похожи, мы изучили влияние ГК на развитие остеопороза у больных БШ, а также частоту развития злокачественных новообразований у пациентов, длительно принимающих АЦ.

Обследовали 120 женщин с достоверным диагнозом БШ без других диффузных заболеваний соединительной ткани. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от того, получали они ГК или нет, а также от наличия или отсутствия менопаузы как наиболее значимого фактора развития остеопороза.

С помощью денситометрии (QDR-1000 Plus, «Hologic», США) у всех пациенток оценивали МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке левой бедренной кости. Оказалось, что у пациенток с сохраненным менструальным циклом МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости достоверно снижалась как при использовании малых доз, так и при массивной терапии ГК ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у женщин, не получавших

ГК. Причем интенсивная терапия высокими дозами ГК приводила к достоверно большему ($p < 0,05$) снижению МПК в шейке бедренной кости, чем лечение малыми дозами ГК. В то же время величина снижения МПК в поясничном отделе позвоночника при использовании высоких и низких доз гормонов существенно не различалась ($p > 0,05$). Независимо от лечения у больных с сохраненным менструальным циклом МПК была выше, чем у женщин постменопаузального периода, но при этом следует учитывать возрастзависимую потерю костной массы, вычленив которую в данном исследовании не удастся. Достоверных различий в значении МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости в группах больных постменопаузального периода не получено. Несмотря на очевидную потерю костной массы, при использовании малых доз ГК не только в первой, но и во второй группе ни у одной больной не развился остеопороз. Лишь использование ПТ приводило к появлению остеопороза у женщин с сохраненным менструальным циклом. В постменопаузальном периоде гормональная терапия как в малых, так и в высоких дозах приводила к достоверному увеличению частоты остеопороза ($p < 0,05$) в поясничном отделе позвоночника. В шейке бедренной кости нарастание явлений остеопороза отмечено лишь при использовании ПТ ($p < 0,05$). Интересно, что средний возраст наступления менопаузы также изменялся в зависимости от дозы ГК: по мере увеличения дозы отмечалось более раннее наступление менопаузы. Остеопоротические переломы позвонков при длительном наблюдением за больными (медиана – 10 лет) значительно чаще возникали при лечении малыми дозами ГК, однако переломы обнаружены у 6 больных, которые в течение 6–12 мес неоправданно получали 20–30 мг преднизолона или ПТ МП до начала наблюдения в Институте ревматологии РАМН. Только у 3 больных, более 20 лет принимавших малые дозы ГК и не имевших тяжелых системных проявлений БШ и сопутствующих поражений щитовидной железы, развилась

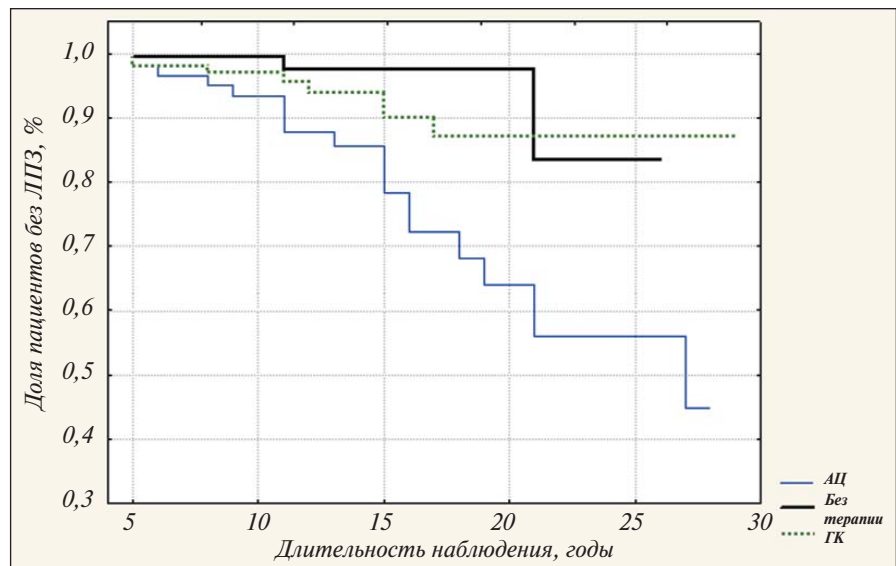


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера, показывающие вероятность развития ЛПЗ у больных БШ, стратифицированных лечением

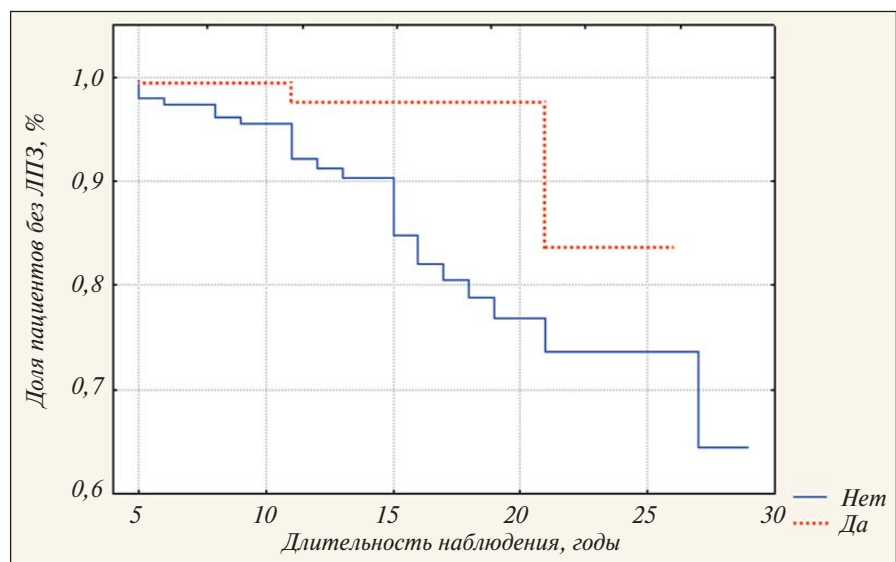


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера, показывающие вероятность развития ЛПЗ у больных БШ, получавших («Да») и не получавших («Нет») АЦ

гормональная спондилопатия с патологическими переломами позвонков. Переломы шейки бедренной кости наблюдались у 2 больных с естественным течением БШ и выраженной гипергаммаглобулинемией на протяжении всего периода наблюдения и у 2 больных, принимавших малые дозы ГК. Очевидно, что ожидаемая при длительной гормональной терапии более ранняя менопауза, а также ГК-зависимая потеря костной массы требуют профилактики остеопороза с первого дня лечения.

Развитие различных неоплазм выявлено за время наблюдения у 10 (2,6%) из 392 больных БШ: у 2 (2,2%), получавших заместительную терапию (рак легкого – у 1, рак желудка – у 1), у 5 (3,3%), принимавших малые

дозы ГК (рак желудка – у 3, легкого – у 1, позвоночника – у 1), и у 3 (2%), длительно лечившихся ГК+АЦ (рак желудка – у 1, языка – у 1, щитовидной железы – у 1). Статистических различий в частоте развития неоплазм между группами не наблюдалось (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,518$). Анализ однофакторной логистической регрессии проведен для уточнения соотношения между развитием неоплазм (зависимая переменная) и приемом АЦ (независимая переменная). Проанализированы данные 147 больных, получавших АЦ, и 245 больных, принимавших малые дозы ГК и только заместительную терапию. Результаты анализа свидетельствуют об отсутствии связи между приемом АЦ и развитием неоплазм (b-коэффициент 0,0039, χ^2 Вальда 0,250, $p=0,617$, ОШ 0,962, 95% ДИ 0,826–1,120). У 2 (0,5%) больных причиной летального исхода стали побочные эффекты лекарственной терапии (остеопоротические переломы позвонков с развитием пневмонии – у 1 и травматического миелита с присоединением сепсиса – у 1).

Анализ вероятности развития ЛПЗ в трех группах больных, оцененный методом Каплана–Мейера, представлен на рис. 3. Вероятность развития ЛПЗ была значительно выше в группе нелеченых больных. На рис. 4 показана вероятность развития ЛПЗ у больных БШ в зависимости от лечения АЦ. Вероятность развития ЛПЗ в группе принимавших АЦ была значительно ниже, чем в группах больных, такого лечения не получавших. С помощью лог-рангового критерия показано, что имеется существенная разница в вероятности развития ЛПЗ между группами больных БШ, леченных и не леченных АЦ ($\chi^2=2,093$, $p=0,036$).

Таким образом, длительное наблюдение за больными БШ, получавшими малые дозы ГК, АЦ, короткие курсы высоких доз ГК и АЦ при обострении заболевания, не выявило повышения частоты развития неоплазм. Более частое обнаружение рака желудка и легкого, по-видимому, имеет тесную связь с БШ. Наличие ахиллического и атрофического гастрита у большинства больных БШ с длительным течением заболевания является фактором риска развития рака желудка. Лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок с развитием МАЛТ-ткани может привести к возникновению первичной лимфомы легких, хотя метастатический вариант поражения легких встречается при этом заболевании значительно чаще [5]. Вероятность развития неоплазм легких и их связь именно с БШ требуют дальнейшего изучения. Связь с другими типами неоплазм у больных БШ в данном исследовании четко не прослеживается. Длительный прием малых доз ГК и АЦ не способствовал развитию в будущем ЛПЗ, а, возможно, даже предотвращал или сдерживал их развитие многие годы. Отсутствие критериев злокачественности при обычном морфологическом исследовании

биоптатов лимфатических узлов, околоушных слюнных желез или паренхиматозных органов, при котором диагностируется «псевдолимфома» или «доброкачественная лимфоидная инфильтрация при БШ», не позволяет полностью исключить злокачественную лимфопрлиферацию. По нашим данным, у половины больных БШ с диагностированной псевдолимфомой или доброкачественной лимфоидной инфильтрацией, смешанной опухолью околоушных слюнных желез при тщательном обследовании, в том числе на моноклональные иммуноглобулины в лимфоидных инфильтратах слюнных/слезных желез, паренхиматозных органах и лимфатических узлах выявлены лимфомы МАЛТ-типа низкой степени злокачественности. У части больных, у которых до введения в практику иммуноморфологических методов исследования диагностировалась псевдолимфома, развились в последующем ЛПЗ, чаще всего крупноклеточные лимфомы.

В конце 70-х годов трансформация в злокачественные ЛПЗ наблюдалась у 5% больных БШ [55], не получавших цитотоксическую терапию. В настоящем исследовании при более длительном наблюдении у 11% больных выявлены различные ЛПЗ [5], однако у 147 больных, получавших более 5 лет АЦ, обнаружено 2% лимфом, тогда как у 265 больных, никогда не принимавших АЦ, – 10,2%. Терапия АЦ снижала вероятность развития ЛПЗ за 10, 15 и 20 лет наблюдения ($p=0,036$).

Таким образом, наше исследование наряду с тенденцией к увеличению частоты ЛПЗ у больных БШ, не леченных или леченных только ГК, продемонстрировало уменьшение числа случаев возникновения лимфом у пациентов, длительно получавших малые дозы ГК и АЦ.

Выводы:

1. Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости назначения малых доз ГК+АЦ в ранние сроки при БШ с железистыми проявлениями. В некоторых случаях такая терапия эффективна при системных проявлениях заболевания, не несущих угрозу для жизни больного. У больных БШ длительный прием малых доз ГК+АЦ не стимулирует развитие малигнизации и снижает частоту возникновения злокачественных ЛПЗ.

2. Локальные инстилляци ГК применяются при тяжелых офтальмологических проявлениях СКК короткими курсами по 3 дня с перерывом в 3 дня (не более 3 курсов).

3. При вовлечении в патологический процесс роговицы (эпителиальная дистрофия роговицы, нитчатый и буллезно-нитчатый кератит) оправданы подконъюнктивальные введения ГК по 0,2 мл через день (не более 5 инъекций).

4. Местное внутрипротоковое введение ГК можно использовать при абактериальном обострении сиалоаденита и исключении МАЛТ-лимфомы.

5. Интенсивная терапия показана при кризовом течении БШ для купирования высокой воспалительной и иммунологической активности, оптимизации течения и прогноза заболевания.

6. Показания к проведению ПТ при БШ: выпотной серозит, аллергические реакции.

7. Показания к КПТ при БШ: массивное увеличение слюнных желез с диффузной инфильтрацией (>400 клеток в поле зрения), псевдолимфома, MALT-лимфома (I — II стадии), альвеолярный легочный фиброз, гематологические нарушения (аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, тромбоцитическая тромбопеническая пурпура), генерализованный язвенно-некротический васкулит, интерстициальный нефрит, криоглобулинемический гломерулонефрит, мононеврит, полиневрит, цереброваскулит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит.

8. Абсолютные показания к проведению экстракорпоральной терапии (гемосорбция, ПФ, КФ и ДФП) в сочетании с КПТ: генерализованный васкулит на фоне смешанной моноклональной криоглобулинемии, энцефаломиелополирадикулоневрит, демие-

лизирующая нейропатия, полиневриты, ишемия верхних и нижних конечностей на фоне некротизирующего васкулита; относительные показания: гипергамма-, криоглобулинемическая и смешанная пурпура, лекарственный дерматит, уртикарный васкулит, крапивница, сенсорно-моторные полиневропатии, мононеврит, альвеолиты, канальцевые поражения с гиперпротеинемией.

9. Длительный прием малых доз ГК не влияет на развитие остеопороза при БШ у женщин с сохраненным менструальным циклом. При использовании интенсивной терапии у таких пациенток значительно возрастает частота остеопороза в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника.

10. Длительный прием малых доз ГК и интенсивная терапия увеличивают частоту развития остеопороза в поясничном отделе позвоночника при БШ в постменопаузальном периоде, возможно, вследствие более раннего наступления менопаузы.

11. При планировании терапии ГК необходимо учитывать возможность раннего наступления менопаузы, ГК-зависимую потерю костной ткани и проводить профилактику остеопороза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Симонова М.В. Болезнь и синдром Шегрена: клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1982.
2. Daniels T.E., Fox P.C. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 571–89.
3. Мануйлова Л.С. Клинико-морфологические изменения сосудов при болезни Шегрена. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
4. Bloch K.J., Buchanan W.W., Wohl M.J. et al. Sjogren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 187–231.
5. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
6. Tapinos N.I., Polihronis M., Tzioufas A.G. Immunopathology of Sjogren's syndrome. *Ann Med Intern* 1998; 149: 17–24.
7. Talal N., Moutsopoulos H.M., Kassan S.S.(eds). Sjogren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
8. Shearn M.A. Sjogren's syndrome. In *Major problems in internal medicine*. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1971; 2: 1–262.
9. Eriksson P. Renal disease in primary Sjogren's syndrome. State of the Art lectures on Sjogren's syndrome. Eds. P. Eriksson, R. Jonsson. *Hygica*, 1999; 108, part 1.
10. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. М.: М-СИТИ, 1996.
11. Homma M., Sugai S., Tojo T. et al. (eds). Sjogren's syndrome. State of the Art. Amsterdam: Kugler Publications, 1994, 1–619.
12. Vlachoyiannopoulos P.G., Moutsopoulos H.M. Therapy of Sjogren's syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995; 24(2): 60–4.
13. Jonsson R., Haga H.J., Gordon T.P. Editorial review. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 341–48.
14. Reijden W.A., Vissink A., Veerman E.C.I. et al. Treatment of oral dryness related complaints(xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 465–73.
15. Fox R.I., Michelson P., Tornwall J. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. In *Textbook of Rheumatology*. Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S.(eds). Philadelphia, 6th, 2001:1027–38.
16. Frost-Larsen K., Isager H., Manthorpe R. Sjogren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978; 1: 579–81.
17. Schiodt M., Oxholm P., Jacobsen A. Treatment of xerostomia in patients with primary Sjogren's syndrome with Sulfarlem. *Scand J Rheumat* 1986; Suppl. 61: 250–2.
18. Матвейков Г.П., Сорока Н.Ф., Палий Л.И. Лечение синдрома Шегрена ингибиторами протеаз. *Тер арх* 1988; 4: 72–5.
19. Fox R.I. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine. *Ann Intern Med* 1988; 85: 62–7.
20. Drosos A.A., Scopouli F.N., Constopoulos J.S. et al. Cyclosporin A in primary Sjogren's syndrome: a double blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 732–5.
21. Skopouli F.N., Jagiello P., Tsifetaki N. et al. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 555–8.
22. Kruije A.A., Hene R.J., Kallenberg C.G.M. et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 360–4.
23. Tabbara K.F., Frayha R.A. Alternate-day steroid therapy for patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1983; 15: 358–61.
24. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Сравнительная оценка лечения болезни Шегрена противоревматическими препаратами. *Тер арх* 1988; 4: 67–72.
25. Иванова А.В., Безуглов М.Ф. Сравнительная оценка различных методов лечения с болезнью и синдромом Шегрена на этапах стационар-поликлиника. *Тер арх* 1988; 4: 80–1.
26. Fox P.C., Daries M., Atkinson J.C. et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 149–56.
27. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В. и др. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжелых форм синдрома и болезни Шегрена. *Тер арх* 1986; 7: 117–22.
28. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чик-

- ликчи А.С. и др. Положительное воздействие комбинированной терапии (плазмаферез в сочетании с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического гломерулонефрита и язвенно-некротического васкулита у больной болезнью Шегрена. Тер арх 1987; 11: 54–9.
29. Linardaki G., Moutsopoulos H.M. The uncertain role immunosuppressive agent in Sjogren's syndrome. Cleve Clin J Med. 1997; 64: 52–4.
30. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогонова И.Ф. и др. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Шегрена. Тер арх 1978; 9: 108–14.
31. Чикликчи А.С. Экстракорпоральная терапия в комплексном лечении тяжелых форм болезни Шегрена. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
32. Janin A. Pathological features of Sjogren's syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24, 2: 53–5.
33. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шегрена. В кн.: Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.) Ревматические болезни. М.: Медицина, 1997; 196–210.
34. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.) Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001; 112–32.
35. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. Тер арх 2006; 1, 45–9.
36. Simonova M.V., Vasilyev V.I., Safonova T.N. Лечение сиалоаденита при болезни Шегрена, синдроме Шегрена, болезни Микулича внутривитреальными введениями метипреда. Clin Exper Rheumatol 1991; 9 (3): 339.
37. Юдина Ю.В. Диагностика, клиника и лечение пораженного органа зрения при синдроме Сьегрена. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1975.
38. Сафонова Т.Н. Лечение сухого кератоконъюнктивита при синдроме и болезни Шегрена. Дис. ... канд. мед. наук М., 1993.
39. Zierhut M., Stern M.E., Sullivan D.A. (eds). Immunology of the lacrimal gland, tear film and ocular surface. Taylor&Francis, London and New York, 2005; 1–288.
40. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998.
41. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. и др. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М.: МИК, 2001.
42. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е. и др. Клиническая эффективность криоафереза у больных с криоглобулинемиями. Тромбоз гемостаз и реология 2004; 4 (20): 45–55.
43. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология 2007; 3: 16–26.
44. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. Тер арх 2004; 8: 61–8.
45. Васильев В.И., Соловьев С.К., Логвиненко О.А. и др. Успешное применение Ритуксимаба при «катастрофическом» течении системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена. Научно-практич ревматол 2006; 3: 33–7.
46. Serror R., Sordet C., Guillevin L. et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2007; 66 (1): 351–7.
47. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: СТИН, 1997; 1–429.
48. Buckley C., Leib E.S., Cartulago K.S. et al. Effect of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheum 1995; 22: 1055–9.
49. Sambrook P.N., Eisman J.F., Champion G.D. et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis safety of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis 1986; 45: 950–3.
50. Laussadi S., Bauer-Vinnassac D., Galimard E. et al. Effects of corticosteroid therapy on bone mineral content in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1991; 34: 127–34.
51. Luqmani P., Gordon C., Bacon P. Clinical pharmacology and modification of autoimmunity and inflammation in rheumatoid disease. Drugs 1994; 47(2): 260–85.
52. American college of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1996; 39 (5) : 713–22.
53. Шорникова Н.С., Васильев В.И., Смирнов А.В. Минеральная плотность костной ткани при болезни Шегрена. Научно-практич ревматол 2002; 3: 8–12.
54. Шорникова Н.С. Поражение костно-суставного аппарата при болезни Шегрена. Дис. ... канд. мед. наук М., 2004.
55. Васильев В.И. Клинико-иммунологические нарушения при болезни Шегрена. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1980.

Уважаемые коллеги!

Издательский дом «ИМА-ПРЕСС» предлагает Вам **бесплатную** подписку на первые четыре номера журнала «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ».

В 2008 г. журнал выходит раз в квартал.

Чтобы получать журнал, необходимо отправить заявку по адресу:

123104, Москва, а/я 68, 000 «ИМА-ПРЕСС» или по e-mail: info@ima-press.net