

Эффективность ритуксимаба в терапии оптикомиелит-ассоциированного расстройства у пациентки с болезнью Шегрена

А.В. ТОРГАШИНА, В.И. ВАСИЛЬЕВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

В статье впервые в России описан случай успешного применения анти-B-клеточной терапии ритуксимабом у пациентки с болезнью Шегрена (БШ) и оптикомиелит-ассоциированным расстройством (ОАР). Приведены данные литературы по клиническим проявлениям и методам диагностики ОАР. Представлены современные взгляды на патогенез сочетания данного заболевания с БШ.

Ключевые слова: оптикомиелит-ассоциированное расстройство, болезнь Шегрена, ритуксимаб.

The efficacy of rituximab in the therapy of neuromyelitis optica in a patient with Sjogren's syndrome: case-report and literature review

A.V. TORGASHINA, V.I. VASILYEV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

This case is the first description of the successful anti-B-cell therapy with rituximab in a patient with Sjogren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder in Russia. This article contains the literature data on clinical manifestations and methods of the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. Furthermore, contemporary view on the pathogenesis of the combination of this disease with Sjogren's syndrome are presented here.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder, Sjogren's syndrome, rituximab.

БШ – болезнь Шегрена
ГК – глюкокортикоиды
МРТ – магнитно-резонансная томография
НС – нервная система
ОАР – оптикомиелит-ассоциированные расстройства
ОМ – оптикомиелит

ПНС – периферическая нервная система
РТМ – ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
СКВ – системная красная волчанка
ЦНС – центральная нервная система
ЦФ – циклофосфамид

Болезнь Шегрена (БШ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся В-клеточной гиперреактивностью, хронической лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез и внежелезистыми проявлениями, среди которых одними из наиболее тяжелых является поражение нервной системы (НС) [1]. Неврологическая симптоматика наблюдается у 20% больных БШ и в 50% случаев предшествует развитию сухого синдрома [2].

У больных БШ развиваются различные варианты поражения как периферической (ПНС), так и центральной нервной системы (ЦНС). Спектр вовлечения ПНС включает сенсорную и сенсомоторную полинейропатию, полирадикулопатию, множественный мононеврит, поражение черепно-мозговых нервов [3]. При БШ в 40% случаев встречается диффузное поражение ЦНС – энцефалопатия, асептический менингит, когнитивная дисфункция, в 36% – фокальное/мультифокальное поражение – моторный и сенсорный дефицит, стволовой, мозжечковый синдром; поражение ЦНС по типу рассеянного склероза (20%) и изолированный неврит зрительного нерва (4%) [4]. Первые описанные поражения ЦНС при БШ клинически напоминали рассеянный склероз. Частое вовлечение в процесс спинно-

го мозга у этих больных способствовало в дальнейшем появлению термина «миелопатия при БШ», который активно используется и в настоящее время [5].

Оптикомиелит (ОМ) – воспалительное демиелинизирующее заболевание с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга, для которого характерны обширные продольные поражения шейного и грудного отделов спинного мозга, затрагивающие более 3 позвоночных сегментов, а также наличие антител к аквапорину [6].

Выделяют также термин «оптикомиелит-ассоциированные расстройства» (ОАР). Больные с ОАР позитивны по антителам к аквапорину, но имеют ограниченные клинические проявления: или продольный поперечный миелит, или рецидивирующий неврит зрительного нерва. Кроме того, у них возможно сочетание ОМ с наличием другого аутоиммунного заболевания.

Основным клиническим проявлением оптиконеурита является снижение остроты зрения вплоть до полной слепоты, сопровождающееся дискомфортом при движении глаз и болью. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается чаще двустороннее утолщение зрительного нерва в ряде

случаев с вовлечением хиазмы, усиления сигнала после введения гадолиния, увеличение интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении. Поперечный миелит характеризуется распространенным частичным или полным поражением спинного мозга с развитием парапареза или тетрапареза ниже уровня поражения, потерей чувствительности, а также нарушением работы сфинктеров [7].

ОМ впервые описан в XIX в. и долгое время считался одним из подтипов рассеянного склероза. В 2004 г. выделены специфические для ОМ антитела, селективно связывающиеся с белком водных каналов аквапорином 4, который концентрируется в структурах гематоэнцефалического барьера [8]. Важность этого маркера повышается на ранних стадиях заболевания, когда характерные проявления на МРТ еще не очевидны [9]. Кроме того, антитела к аквапорину обнаружены при различных аутоиммунных заболеваниях и наиболее часто у больных БШ [10]. Выявление данных антител в сыворотке крови больных как системной красной волчанкой (СКВ), так и БШ, как правило, ассоциируется с наличием различных неврологических симптомов, в частности поперечного миелита [11].

Известно, что наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания у больных с ОАР, высокая частота обострений в течение первых 2 лет заболевания ассоциируются с худшим прогнозом [12].

На настоящий момент общепринятого стандарта терапии ОМ нет. Имеющиеся в литературе рекомендации основаны на результатах немногочисленных открытых исследований. Для лечения ОМ традиционно используют высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) и цитостатические препараты. В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при ОМ.

Ритуксимаб (РТМ) – препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к маркеру В-лимфоцитов CD20+, разработан для терапии неходжкинских лимфом, а в настоящее время активно используется в терапии многих аутоиммунных заболеваний [13]. CD20+ экспрессируется на мембране В-лимфоцитов начиная с преВ-лимфоцитов и до зрелых В-клеток. Данный маркер отсутствует на плазмочитах и стволовых клетках, что определяет отсутствие выраженного снижения уровня иммуноглобулинов и низкую частоту аппортунистических инфекций при его применении. РТМ не проникает через сохранный гематоэнцефалический барьер. После внутривенной инфузии РТМ содержание препарата в спинно-мозговой жидкости обычно не превышает 1% [14]. При повреждении гематоэнцефалического барьера деплеция В-лимфоцитов определяется также в периваскулярных областях паренхимы мозга, что обуславливает эффективность РТМ при ОМ [15].

Далее представляем первое в России описание успешного применения РТМ у пациентки с ОМ и БШ.

Описание клинического случая

Пациентка Т.К., 29 лет, в 2013 г. обследовалась в НИИР по поводу стойкого ускорения СОЭ при отсутствии каких-либо изменений самочувствия. При обследовании определялось неравномерное уплотнение околоушных слюнных желез, пришеечный кариес. По результатам лабораторного обследования: РФ 457 Ме/мл (норма <30

Ме/мл), антитела к Ro/SSA антигену >200 ЕД/мл (норма <25 ЕД/мл). Заподозрена БШ, назначено дообследование. Стоматологом выявлено существенное снижение саливации: сиалометрия 2,0 мл. При ультразвуковом исследовании слюнных желез определялось диффузное, неоднородное изменение их структуры, характерное для БШ. Дальнейшего обследования не проводилось. Больная исчезла из поля зрения сотрудников НИИР на 2 года.

В августе 2015 г. после родов появилось чувство покалывания в кончиках пальцев правой руки, онемение передней поверхности правого бедра. В течение последующего месяца симптомы не прогрессировали. В сентябре появилась икота, которая приобрела неукротимый характер, тошнота, рвота после приемов пищи. По результатам МРТ головного мозга обнаружена единичная внутримозговая киста левого полушария, умеренно выраженная гидроцефалия. Через 2 мес после появления первых неврологических симптомов наблюдалось резкое ухудшение состояния: возникли трудности при ходьбе, подволакивание правой ноги, слабость, онемение в правой ноге и правой кисти, усилился зуд. Больная госпитализирована в ФГБНУ НЦН. На МРТ шейно-грудного отдела позвоночника выявлены признаки продольно-распространенного миелита: гиперинтенсивный в T2-режиме очаг на уровне C2–Th1 с неравномерным накоплением контраста, очаг в области дна IV желудочка. В неврологическом статусе – правосторонний спастический гемипарез с уменьшением мышечной силы в правой руке до 3 баллов, в ноге до 3,5 балла, повышением сухожильных рефлексов и расширением рефлексогенных зон, грубое нарушение глубокой чувствительности в кисти правой руки, левосторонняя гемипарестезия с уровнем D4. При лабораторном обследовании: клинический анализ крови и мочи без изменений. В биохимическом анализе крови общий белок 88,7 г/л. При исследовании ликвора цитоз 3,9 клетки в 3 мкл, лимфоциты 31, нейтрофилы 7, белок 0,43 г/л, глюкоза 2,3 ммоль/л. Выявлены антитела к аквапорину 4 26 Ед/мл (норма 0–3 Ед/мл). Диагностировано ОАР, продольно распространенный миелит на шейном уровне, синдром поражения в области *area postrema*. Проведено лечение солумедролом по 1 г №3 с последующим назначением преднизолона 60 мг/сут через день, проведено 2 сеанса плазмафереза 71 мл/кг. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде увеличения силы в правой руке и ноге, уменьшения чувствительных нарушений.

Ухудшение состояния через 2 нед после выписки на фоне приема преднизолона 60 мг/сут через день и азатиоприна 100 мг/сут: увеличение слабости в обеих кистях, стопах, онемение обеих нижних конечностей, из-за слабости в ногах больная не могла самостоятельно передвигаться. Проведено МРТ шейного и грудного отдела позвоночника с контрастированием: определяется выраженное плавное линзовидное утолщение на протяжении C3–C7, поперечник 11,5 мм практически заполняет просвет позвоночного канала, от уровня верхнего края C3 до нижнего края C6 выявляется неомогенный участок с четкими неровными контурами размерами 61×7 мм, с формированием жидкостьюсодержащих полостей в его передних отделах, с выраженным перифокальным отеком по периферии образования. На уровне грудного отдела позвоночника Th7–Th8 участок измененного МР-сигнала неправильной округлой формы с

Сведения об авторах:

Васильев Владимир Иванович – д.м.н., в.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний

Контактная информация:

Торгашина Анна Васильевна – к.м.н., м.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний, e-mail: anna.torgashina@gmail.com

нечеткими контурами и перифокальным воспалением размерами 6×24×7 мм, аналогичный участок на уровне Th10 – Th11.

Больная госпитализирована в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Неврологический статус: тетрапарез преимущественно в правых конечностях, в дистальных отделах до 2,5 и 3 баллов. Тонус незначительно повышен по смешанному типу. Чувствительность нарушена по проводниковому типу С3–С4 уровня. Походка спастико-паретическая, атактическая, гиперестезии, тазовая дисфункция. Данные лабораторного обследования: клинический, биохимический анализ крови и мочи без существенных изменений. Иммунологический анализ: С-реактивный белок 0,7 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) 194 МЕ/мл (норма 0–15 МЕ/мл), анти-Ро-антитела >200 ед/мл (норма 25 ед/мл), IgA 8,4 г/л (норма 0,8–4,5 г/л); IgG, IgM, антитела к дсДНК, Sm-антигену, La-антигену, криоглобулины – в пределах референсных значений. Диагноз: ОАР, продольно-распространенный миелит с поражением шейного и грудного отделов спинного мозга, синдром поражения *area postrema*, тетрапарез, тазовая дисфункция. БШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный паротит), положительный РФ, анти-Ро-антитела. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, высокий риск поражения зрительного нерва, недостаточный эффект от приема высоких доз ГК, большой проведена терапия РТМ – 2 инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед, солумедрол по 1000 мг №3, метипред 40 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования тошноты и рвоты, уменьшения зуда. Неврологическая симптоматика сохранялась, в связи с этим начата терапия циклофосфамидом (ЦФ) в дозе 1000 мг каждые 2 нед. После выписки больная получила суммарно 6 г ЦФ, продолжалась поддерживающая терапия РТМ по 500 мг каждые 6 мес. На фоне терапии отмечалось постепенное восстановление функции тазовых органов к 9-му месяцу, двигательной активности и способности к самообслуживанию к 6-му месяцу. К моменту написания статьи сохраняется нарушение чувствительности в кистях по типу «перчаток», гиперестезия в области правого плеча. Признаком обострения не зафиксировано в течение последующих 22 мес наблюдения за больной. Переносимость терапии в целом удовлетворительная. Через 5 мес после введения первой поддерживающей инфузии 500 мг РТМ у больной развилась лейкопения до 2,9 тыс. в 1 мкл с нейтропенией до 0,84 в 1 мкл, на фоне чего произошло обострение хронического пиелонефрита. Важно отметить, что уровень иммуноглобулинов в крови оставался в пределах референсных значений на протяжении всего периода наблюдения. В связи с тенденцией к прогрессированию лейкопении, выполнен анализ на Т-клеточную клональность, который показал отрицательный результат. Больная продолжает получать монотерапию РТМ по 500 мг каждые 6 мес. Наблюдение за больной продолжается.

Обсуждение

Особенностью представленного случая является сочетание ОАР и БШ. Известно, что такие заболевания, как СКВ и БШ, сопровождаются поражением ЦНС, однако их взаимосвязь с ОАР полностью не определена. Высокая распространенность в сыворотке больных ОМ различных аутоантител дает основание предполагать наличие генетической предрасположенности к аутоиммунному процессу с множественными серологическими и клиническими проявлениями [16].

Так, в исследовании А. Javed у 20 больных с ОАР без достоверных признаков БШ обнаружены воспалительные изменения в биоптатах малых слюнных желез, характерные для БШ [17]. Кроме того, при заболевании ОМ воспалительная инфильтрация биоптатов отличалась повышенной экспрессией аквапорина 5 и низкой экспрессией аквапорина 4 [18]. Аминокислотные последовательности этих двух белков идентичны на 50%. Аутореактивные иммунные клетки распознают гомологичные части аквапорина 4 и аквапорина 5, что вызывает воспаление как в ЦНС, так и в слюнных железах. Данный факт указывает на общий патофизиологический механизм между БШ и ОМ.

Вместе с тем при исследовании гистологических материалов больных БШ в сочетании с ОМ обнаружены демиелинизация и астроцитопатия, т.е. изменения, более характерные для ОМ, чем для БШ [19]. Что подтверждает наличие в таких случаях сочетания двух отдельных заболеваний.

В ряде случаев при БШ развивается поперечный миелит, удовлетворяющий критериям ОМ и серопозитивный по антителам к аквапорину. Такой вариант поражения НС при БШ по клиническому течению, рентгенологическим изменениям и прогнозу не отличается от истинного заболевания ОМ [20]. Принимая во внимание, что антитела к аквапорину не выявляются у больных БШ без неврологической симптоматики, большинство случаев характерного вовлечения ЦНС в патологический процесс являются манифестацией ОАР, а не поражением ЦНС в рамках БШ. В настоящее время не ясно, является ли ОМ неврологическим проявлением БШ, это перекрестный синдром или же это две отдельные нозологии. Целесообразным представляется обследование больных с БШ при обнаружении очагов демиелинизации в головном мозге, развитии продольного поперечного миелита, поражении зрительного нерва на наличие антител к аквапорину для исключения ОАР.

С 2010 г. активно обсуждается возможность назначения РТМ при ОАР в качестве терапии первой линии [21]. Эффективность РТМ при заболевании ОМ продемонстрирована в ряде немногочисленных открытых клинических исследований [22, 23]. Назначение РТМ позволило существенно снизить количество рецидивов за период наблюдения от 12 до 60 мес. В некоторых исследованиях у 60% больных последующих обострений ОМ не отмечалось на протяжении длительного времени.

Существует мнение, что проведение лишь индукционного курса РТМ недостаточно для подавления активности заболевания. Попытки проведения ежегодных повторных введений также недостаточно эффективны, в ряде случаев зафиксировано обострение ОМ в течение 12 мес после индукционного курса, связанное с восстановлением CD19+ В-лимфоцитов. В то же время назначение РТМ каждые 6 мес стабилизировало состояние больных и приводило к развитию полной ремиссии заболевания [22]. Описано несколько вариантов проведения поддерживающей терапии РТМ: реинфузия 375 мг/м², когда количество CD27+ В-клеток памяти в периферической крови достигнет уровня как минимум 0,5% от мононуклеаров [24], или введение 2 г РТМ каждые 6–9 мес, или когда CD19+ В-лимфоциты восстановятся до уровня более 0,1% [25]. Вероятно, целесообразно планировать определение CD19+ В-клеток в динамике каждые 3 мес после индукционного курса РТМ и проводить повторные введения препарата при минимальном восстановлении В-клеток популяции. Кроме того, рассматривается возможность введения РТМ каждые 6 мес даже при полном отсутствии CD19+ В-клеток в периферическом кровотоке [22]. Такой режим поддерживающей анти-

В-клеточной терапии позволил в нашем случае отказаться от дальнейшего назначения цитостатиков и снизить дозу ГК до полной отмены.

Особенностью течения заболевания в представленном случае является лейкопения, которая наблюдалась длительное время до развития сухого синдрома и неврологической симптоматики. После иммуносупрессивной терапии ГК и ЦФ количество лейкоцитов и нейтрофилов нормализовалось. Однако в дальнейшем на фоне терапии РТМ лейкопения возобновилась и приобрела тенденцию к развитию агранулоцитоза после второй поддерживающей инфузии препарата. Количество нейтрофилов восстановилось самостоятельно через несколько месяцев. Снижения уровня иммуноглобулинов, повышения частоты инфекционных осложнений не отмечалось. Лейкопения – наиболее часто встречающееся гематологическое нарушение при БШ, определяется у 30% больных [26]. Нейтропения при БШ связана с выработкой антинейтрофильных антител и купируется назначением ГК [27]. Агранулоцитоз (абсолютное количество нейтрофилов менее 500 кл в 1 мкл) при БШ развивается редко и является проявлением сопутствующих неоплазий. В нашем случае гематоонкологические причины нейтропении исключены, доброкачественная лейкопения при БШ осложнилась развитием нейтропении при назначении РТМ.

На фоне терапии РТМ в 5–15% случаев в течение 1–5 мес после введения препарата развивается так называемая поздняя нейтропения. Нейтропения персистирует несколько дней или месяцев, с последующим частым спонтанным восстановлением количества клеток. В таких случаях нейтропения, как правило, не сопровождается инфекционными осложнениями. Реже нейтропения приобретает более тяжелое, хроническое течение, осложняется развитием инфекции и требует назначения стимуляторов лейкопоэза [28]. Существует несколько гипотез патогенеза нейтропении при применении РТМ. Возможно, восстановленные популяции В-лимфоцитов после применения РТМ происходят в нефизиологических условиях, что способствует продукции аутоантител против клеток-предшественников гемопоэза [29].

Таким образом, анти-В-клеточная терапия является оптимальным выбором у данной больной. Применение РТМ позволило достичь стойкого клинического улучшения и безрецидивного течения ОМ продолжительностью около 2 лет. Кроме того, РТМ высоко эффективен и при БШ. Дальнейшее наблюдение за больной позволит проследить течение заболевания и при необходимости скорректировать дозу вводимого препарата или же частоту введений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильев В.И., Грачев Ю.В., Никитин С.С. Поражение периферической и центральной нервной системы при болезни Шегрена. Клинические и теоретические аспекты боли. М.: Издательство РУДН, 2001. [Vasiliev VI, Grachev UV, Nikitin SS. Porazhenie perifericheskoi i tsentral'noi nervnoi sistemy pri bolezni shegrena. klinicheskie i teoreticheskie aspekty boli. Moscow: RUDN Press; 2001. (In Russ.)].
2. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23: 509-13. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833de6ab>
3. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена: руководство для врачей. М.: Издательство Московского университета; 2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sindrom Shegrena: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Moscow University Press; 2013. (In Russ.)].
4. Massara A, Bonazza S, Castellino G et al. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: Unusual, but not unremarkable—clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology.* 2010; 49(8): 1540-1549. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq111>
5. Vincent TL, Richardson MP, Mackworth-Young CG, Hawke, Venables PJW. Sjogren's syndrome-associated myelopathy: response to immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 2003; 114:145-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01380-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01380-3)
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF and Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006; 66: 1485-1489. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74>
7. Akaishi T, Nakashima I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May; 27(2): 251-265. <http://doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.010>
8. Lennon VA, Wingerchuck DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004; 364: 2106-2112. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)
9. Min JH, Kim HJ, Kim BJ et al. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2009; 15:1069–1076. <https://doi.org/10.1177/1352458509106228>
10. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Multiple Sclerosis J.* 2012; 18(1): 5-10. <https://doi.org/10.1177/1352458511431077>
11. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4):1198-200. <https://doi.org/10.1002/art.27337>
12. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology.* 2003; 60(5):848-53. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000049912.02954.2C>
13. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., Васильев В.И., Антелава О.А., Александрова Е.Н., Конева О.А., Цанян М.Э., Деснинова О.В., Логвиненко О.А., Волков А.В., Хелковская-Сергеева А.Н., Новиков А.А., Алексанкин А.А., Насонов Е.Л. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, Koneva OA, Tsanyan ME, Desinova OV, Logvinenko OA, Volkov AV, Helkovskaya-Sergeeva AN, Novikov AA, Aleksankin AA, Nasonov YL. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(5):495-506. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-495-506>
14. Jahnke K, Thiel E. Treatment options for central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Expert Rev Neurother.* 2009 Oct;9(10):1497-509. <https://doi.org/10.1586/ern.09.100>
15. Batchelor T, Grossman S, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser G. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2011; 76:929-930. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2d94>
16. Carvalho DC, Tironi TS, Freitas DS. Sjögren syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder co-exist in a common autoimmune milieu. *Arg Neuropsychiatr.* 2014 Aug; 72(8):619-24. <http://doi.org/10.1590/0004-282X20140097>
17. Javed A, Balabanov R, Arnason BG. Minor salivary gland inflammation in Devic's disease and longitudinally extensive myelitis. *Mult Scler.* 2008; 14:809-814. <https://doi.org/10.1177/1352458508088941>

18. Delporte C, Steinfeld S. Distribution and roles of aquaporins in salivary glands. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1758:1061-1070. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.01.022>
19. Sawada J, Orimoto R et al. A case of pathology-proven neuromyelitis optica spectrum disorder with Sjögren syndrome manifesting aphasia and apraxia due to a localized cerebral white matter lesion. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20(10):1413-1416. <https://doi.org/10.1177/1352458514540834>
20. Kim SM, Waters P, Vincent A et al. Sjögren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjögren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2009; 15:1062-8. <https://doi.org/10.1177/1352458509106636>
21. Sellner J, Boggild M, Clanet M et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1019-1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x>
22. Radaelli M, Moiola L, Sangalli F, Esposito F, Barcella V, Ferre L et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. *Mult Scler*. 2016 Apr; 22(4):511-9. <https://doi.org/10.1177/1352458515594042>
23. Zephir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, Outteryck O, Audoin B, Bourre B et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *J Neurol*. 2015; 262: 2329-2335. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7852-y>
24. Kim S, Kim W, Li X, Jung I and Kim H. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1412-1420. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.154>
25. Mealy M, Wingerchuk D, Palace J, Greenberg B and Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014; 71: 324-330. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5699>
26. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. 1992 Haematological manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinico-pathological study. *Q J Med*. 1992; 83:547-54. [https://doi.org/10.1016/S0031-3025\(16\)35939-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3025(16)35939-6)
27. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:208-14. <https://doi.org/10.1186/ar1803>
28. Chaiwatanatom K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol*. 2003; 121(6):913-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04385.x>
29. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T, White T, Wright G, Kwak L, Gress R, Tosato G, Wilson WH. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005; 106(3):795-802. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3198>

Поступила 29.01.18