

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «10» ноября 2017 года
Протокол №32

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
M35.0	Сухой синдром (Шегрена)

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АНФ	-	антинуклеарный фактор
АСаТ	-	аспартатаминотрансфераза
АЦЦП	-	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БАК	-	биохимический анализ крови
БШ	-	Болезнь Шегрена
ВОП	-	врач общей практики
ГК	-	глюкокортикостероиды
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ЛС	-	лекарственные средства
IgG и IgA IgM	-	иммуноглобулины G, A, M.
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ПМСП	-	первичная медико-санитарная помощь
ПБЦП	-	первичный билиарный цирроз печени
РФ	-	ревматоидный фактор
РТМ	-	ритуксимаб
Ro/SS-A	-	антитела к ядерным антигенам
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов
СРБ	-	С-реактивный белок
С4	-	компонент комплимента
УЗИ	-	ультразвуковое исследование

ФГДС	-	фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ	-	электрокардиограмма
ACR	-	American College of Rheumatology
EULAR	-	European League Against Rheumatism

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, ревматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1-4]: Болезнь Шёгрена (БШ), или первичный синдром Шегрена – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией.

Синдром Шёгрена (СШ), или вторичный синдром Шегрена – аналогичное болезни Шёгрена поражение слюнных и слёзных желёз, развивающееся у 5-25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще ревматоидным артритом, у 50-75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и реже при других аутоиммунных заболеваниях.

1.8 Классификация [1-4]:

По характеру течения:

- подострое;
- хроническое.

По стадии развития:

- начальная;
- развернутая;
- поздняя.

По степени активности:

- I — минимальная;
- II — умеренная;
- III — высокая.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-9]:

2.1 Диагностические критерии [5-9]:

Классификационные/ диагностические критерии болезни Шегрена (ACR/ EULAR)

Согласно рекомендациям ACR/ EULAR 2016 года, классификационные критерии болезни Шегрена используются у больных, имеющих, как минимум, один симптом сухости глаз или сухости во рту или при подозрении на заболевание по опроснику European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index questionnaire (как минимум с одним положительным ответом).

Сухость глаз или сухость во рту определяется наличием положительного ответа, как минимум, на один из следующих вопросов:

- 1) Испытывает ли пациент ежедневную, постоянную, доставляющую неудобства сухость в глазах более 3-х месяцев?
- 2) Есть ли у пациента повторяющиеся ощущения песка или гравия в глазах?
- 3) Использует ли пациент заменители слезы более 3-х раз в день?
- 4) Испытывает ли пациент ежедневную сухость во рту более 3-х месяцев?
- 5) Часто ли пациент пьет жидкость при глотании сухой пищи?

Данные критерии не используются у больных при наличии следующих заболеваний: 1) лучевая терапия области головы и шеи, 2) активный гепатит С (с подтверждением ПЦР), 3) СПИД, 4) саркоидоз, 5) амилоидоз, 6) реакция «трансплантат против хозяина», 7) IgG4-ассоциированное заболевание.

Диагноз болезни Шегрена может быть выставлен при сумме баллов ≥ 4 нижеуказанных 5-ти критериев:

№ п/п	Критерии	Балл
1	Очаговый лимфоцитарный сиалоденит в малых слюнных железах с количеством фокусов не менее 1 в 4 мм ² (фокус содержит 50 и более лимфоцитов в 4 мм ² ткани железы).	3
2	Наличие Anti-SSA/Ro	3
3	Результат офтальмологического окрашивания ≥ 5 (или балл Van Bijsterveld ≥ 4) как минимум одного глаза	1
4	Тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин, как минимум одного глаза	1
5	Нестимулированная общая саливация $\leq 0,1$ мл/мин	1

Примечание:

- Гистопатологическое обследование должно проводиться патологоанатом с опытом в диагностике очагового лимфоцитарного сиаладенита и подсчета количества фокусов, используя протокол, описанный Daniels et al.
- Для достоверности результатов оценки сухости глаз и рта пациенты не должны антихолинергические препараты.

Жалобы:

- сухость в глазах, отсутствие слез (ощущения жжения, «песка» в глазах);
- покраснения глаза, зуд век;
- сухость во рту, в носу и горле;
- сухость и трещины на губах;
- сухой язык;
- изменение овала лица, за счет увеличения околоушных желез;
- сухой кашель, одышка;
- светобоязнь;
- сухость кожи;
- боли в суставах;
- мелкоточечные высыпания на коже голени, бедер, ягодиц, живота;
- мышечные боли;
- повышение температуры;
- снижение массы тела;
- снижение аппетита;
- слабость.

Анамнез:

- Признаки системности: с преимущественным поражением секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез организма - сухой конъюнктивит /кератоконъюнктивит, паренхиматозный паротит/ паренхиматозного сиаладенита, сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, артралгии, гипергаммаглобулинемическая пурпура (лимфоцитарный васкулит, и криоглобулинемическая пурпура-язвы на голеньях, слизистой полости рта), полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия и др.
- В начальной стадии болезни сухость во рту появляется только при физической нагрузке и волнении.

Физикальное обследование:

- Слюнные железы - увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз. Пальпация желёз бывает безболезненной или малоболезненной. Выраженную болезненность во время пальпации выявляют при обострении паротита, протекающего с нарушением оттока слюны и присоединением бактериальной инфекции;

- Слезные железы, глаза - клинические признаки сухого конъюнктивита (утолщение и гиперемия краёв век, инъекцию и отёчность конъюнктивы, скопление отделяемого в виде комочков в углах глаз или слизистых нитей в полости конъюнктивы, нарушение целостности роговицы) и увеличение слёзных желёз;
- Слизистые оболочки - у больных с выраженной ксеростомией слизистая оболочка полости рта ярко розового цвета, подвержена травматизации, слюны мало, она пенная или вязкая, язык сухой, сосочки языка атрофичны, губы сухие, в трещинах, покрыты корочками; отмечают явления ангулярного стоматита, можно наблюдать картину грибкового, герпетического и афтозного стоматита. Характерен множественный пришеечный кариес;
- Кожа - сухость кожи, возможны уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз;
- Костно-суставная система - артралгии отмечают у 70% больных. У трети пациентов – картина рецидивирующего артрита, преимущественно мелких суставов кистей. Болевые сгибательные контрактуры кистей могут быть выявлены у больных с высокой иммунологической активностью;
- Мышцы – миалгии, реже умеренные проявления миозита;
- Сосуды – синдром Рейно, рецидивирующая пурпура, сетчатое ливедо, язвы на коже нижних конечностей. Исходом васкулита может быть сужение артериальных сосудов по типу облитерирующего эндартериита, что приводит к ишемии с развитием сухих некрозов и гангрены конечностей;
- Ретикулоэндотелиальная система – регионарная/генерализованная лимфоаденопатия. Возможна гепатоспленомегалия;
- Органы дыхания – пневмонит, пневмофиброз – наиболее частые поражения легких
- ЖКТ - возможна гепатомегалия;
- Нервная система – поражение периферической нервной системы в виде сенсорной, сенсорно-моторной полиневропатии, множественной мононевропатии, радикулоневропатии. Поражение ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, болезнь Паркинсона, энцефаломieloполирадикулоневропатия с развитием поперечного миелита) развивается значительно реже;
- Щитовидная железа – у 20% пациентов с поражением щитовидной железы выявляют признаки гипотиреоза.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: гипо/нормохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ;
- общий анализ мочи: протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, глюкозурия, снижение удельного веса и повышение pH мочи; лейкоцитурия – при присоединении вторичной инфекции;
- биохимический анализ крови: повышение СРБ, гипергаммаглобулинемия;
- иммунологическое исследование: антитела к Ro/SS-A ядерным антигенам-положительны

Инструментальные исследования:

1) Для диагностики паренхиматозного сиаладенита используют:

- сиалографию околоушной слюнной железы с омнипаком;
- биопсию малых слюнных желёз нижней губы;
- биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез;
- сиалометрию;
- УЗИ и МРТ слюнных, околоушных желез

2) Для диагностики сухого кератоконъюнктивита используют:

- тест Ширмера;
- окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы;

3) ЭКГ – скрининг;

4) Рентгенография лёгких – для выявления поражения легких;

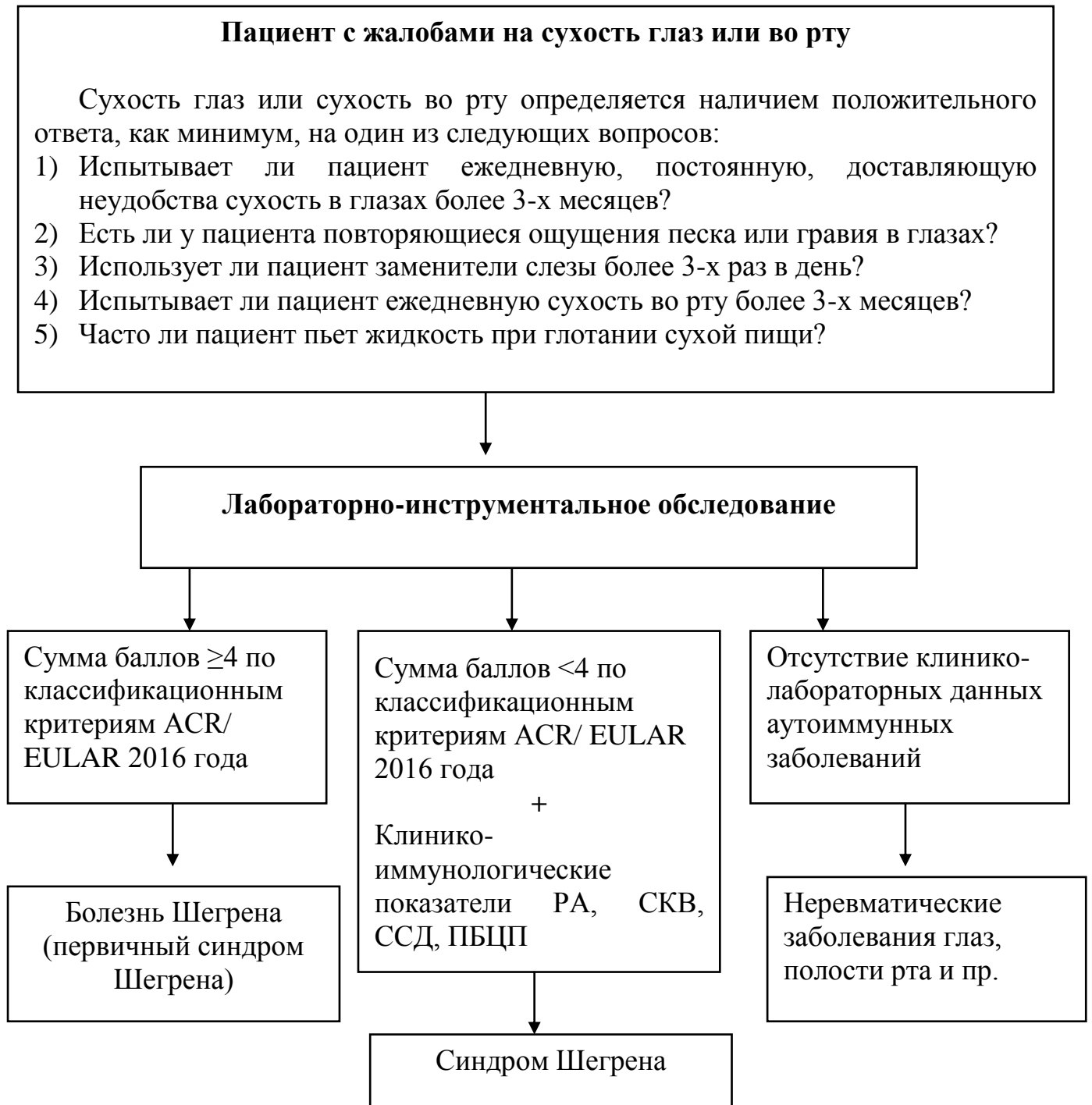
5) ФЭГДС – для выявления поражения желудка (атрофический гастрит, исключить язву);

6) УЗИ органов брюшной полости, почек - определить наличие/отсутствие поражения внутренних органов.

Показания для консультации специалистов:

- консультация стоматолога – при рецидивирующем афтозном/грибковом стоматите;
- консультация офтальмолога – при сухом конъюнктивите/кератоконъюнктивите;
- консультация оториноларинголога – при паренхиматозном паротите/паренхиматозном сиаладените;
- консультация невропатолога – при поражении ЦНС и периферической нервной системы;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении органов ЖКТ;
- консультация нефролога – при поражении почек;
- консультация пульмонолога – при поражении легких;
- консультация онкогематолога – для исключения лимфопролиферативных заболеваний.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-4, 10]:

Наиболее часто в ревматологической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику между БШ и СШ в сочетании с РА, ССД, СКВ, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом печени, аутоиммунным гепатитом. Помимо БШ сухость глаз и полости рта может быть следствием многих причин.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Ревматоидный артрит	Сухой синдром, суставной синдром, конституциональные симптомы	РФ, АЦЦП, СРБ, рентгенография суставов кистей	Сухой синдром, нестойкий. Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер, развитие эрозивного артрита. АЦЦП позитивный.
Системная красная волчанка	Сухой синдром, поражение кожи, синдром Рейно, полиорганная патология, суставной синдром, конституциональные симптомы	антитела к двуспиральной ДНК, Анти-Sm, антифосфолипидные антитела, АНФ, РФ	Выраженная системность поражения. Наличие АФС, быстрый регресс сухого синдрома на фоне лечения ГКС Дискоидная эритемы на лице, груди и конечностях, энантема на твердом небе Неэрозивный артрит. Позитивность по антителам к двуспиральной ДНК, Анти-Sm, антифосфолипидным антителам
Системная склеродермия	Сухой синдром, синдром Рейно, полисерозит, суставной синдром, конституциональные нарушения	Антицентромерные антитела (АЦА), антитела к Scl-70, АНФ, биопсия кожно-мышечного лоскута	Типичные изменения кожи и подкожной клетчатки (уплотнение, атрофия, нарушение пигментации), суставов (преобладание фиброзных изменений), ЖКТ. Рентгенологические признаки (остеолиз, резорбция концевых фаланг), кальциноз мягких тканей, позитивность по АЦА, анти-Scl-70, результат биопсии кожно-мышечного лоскута характерен для ССД
Первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит	Сухой синдром, поражение печени, суставной синдром, конституциональные	Антимитохондриальные антитела, иммунологические маркеры	Клиника печеночной недостаточности. Сухой синдром нестойкий.

	е нарушения	аутоиммунных гепатитов, биопсия печени	Позитивность по антимитохондриальным антителам, иммунологическим маркерам аутоиммунных гепатитов; результат биопсии печени характерен для ПБЦП, аутоиммунного гепатита
Лимфопролиферативные заболевания (лимфомы)	Сухой синдром, увеличение слезных, слюнных желез, генерализованная лимфаденопатия, инфильтраты в легких	Моноклональные иммуноглобулины, белок Бенс-Джонса в моче, пункционная биопсия слюнных/слезных желез, лимфоузлов	Признаки избыточной пролиферации: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтраты в легких, почечная недостаточность, пурпура, лейкопения. Псевдотумор орбит. Позитивность по моноклональным иммуноглобулинам, белку Бенс-Джонса в моче; пункционная биопсия слюнных/слезных желез, лимфоузлов характерна для лимфом
Мультифокальный фиброз, гранулематозные заболевания, поражения слюнных желез при сахарном диабете, гипоменструальный синдром, алкогольный цирроз печени, амилоидоз, саркоидоз, хронический рецидивирующий паренхиматозный и интерстициальный сиалоденит, бактериальные и вирусные паротиты, опухоли слюнных, слезных желез, ВИЧ, туберкулез	Сухой синдром, увеличение слезных, слюнных желез, образование инфильтратов в легких	Маркеры аутоиммунного заболевания, биохимические показатели (глюкоза, трансаминазы, билирубин, креатинин), биопсия околоушных, слезных, слюнных желез, серологические анализы вирусной инфекции, кровь на ВИЧ, кожные и лабораторные тесты на туберкулез, осмотры узких специалистов	Отсутствие содружественного поражения экзокринных желез, характерных сиалографических изменений, результатов биопсии, нетипичные внежелезистые проявления, особенности изменений лабораторных показателей, отрицательные иммунологические маркеры аутоиммунного заболевания.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-4, 11]:

На амбулаторном этапе лечения находятся пациенты с БШ без тяжелого поражения глаз, слюнных желез, почек, легких, нервной системы. Терапия состоит из немедикаментозных и медикаментозных методов лечения.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка;
- ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин);
- частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта. Полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара;
- скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита;
- терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков. Ношение очков с затемненными стеклами для уменьшения светобоязни.
- применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство);
- необходимо исключать инсоляцию вследствие плохой переносимости и частого развития фотодерматозов. Нежелательно длительное пребывание в районах с сухим, жарким климатом;
- для профилактики остеопороза лицам, долго получающим малые дозы преднизолона и, особенно, интенсивную терапию (пульс-терапия глюкокортикоидами и цитостатиками, сочетание экстракорпоральных методов лечения с пульс-терапией), рекомендуют употреблять пищу с высоким содержанием кальция.
- назначается физиологически полноценная диета с достаточным количеством витаминов. Рекомендуется 5—6-разовое питание.
- в рацион включают продукты, обладающие слюногонным эффектом (лимон, фрукты, пряности, хрен, горчицу).

3.2 Медикаментозное лечение:

Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений заболевания. Основу медикаментозной терапии составляют кортикостероидные гормоны и цитостатики (или аминоксилиновые препараты).

Лечение железистых проявлений БШ.

1. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез.

Для улучшения саливации и терапии сухого кератоконъюнктивита возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и хорамбуцил (С), ритуксимаб (РТМ) (А).

2. Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 и более раз в день использовать искусственные слезы, содержащие 0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70. При необходимости интервал между закапыванием слез может быть сокращен до 1 часа. Препараты без консервантов позволяют избежать раздражения глаз. Для пролонгирования эффекта возможно использование препаратов искусственной слезы большей вязкости. Такие препараты лучше применять на ночь из-за возникновения эффекта помутнения зрения (В).

3. Глазные капли на основе сыворотки крови применимы для пациентов с непереносимостью искусственных слез или тяжелым, резистентным к лечению сухим кератоконъюнктивитом. Обязательно чередование с антибактериальными каплями (В).

4. Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначение 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6-12 мес. (В).

5. Локальное применение НПВП (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак натрия) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако, может провоцировать повреждения роговицы (С).

6. Приемлемым считается локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита. (С). Потенциальные побочные эффекты, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты, ограничивают длительность применения ГК.

7. Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна. (В).

8. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин 5 мг 4 раза в день. (А).

9. У пациентов со значительным увеличением околоушных, поднижнечелюстных слюнных и слезных желез, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита противопоказана их рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом (С).

10. Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме ацетилцистеина в терапевтических дозах. (С).

11. При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использования лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов (D).

12. Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол) (D).

13. При поражении ЖКТ используют ингибиторы Н⁺-К⁺-АТФ-азы, ферментативные препараты, урсодезоксихолевую кислоту.

Лечение внежелудочных системных проявлений БШ.

1. Для лечения системных внежелудочных проявлений БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (хлорамбуцил, циклофосфамид), биологические (ритуксимаб) препараты.

2. Больным с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, назначают ГК в малых дозах либо НПВП (C).

3. Больным с конституциональными, мышечно-суставными симптомами могут назначаться гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, лефлунамид, сульфасалазин, циклоспорин.

4. При значительном увеличении больших слюнных желёз (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желёз, отсутствии признаков тяжёлых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с хлорамбуцил (C).

5. При лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи) назначается циклофосфамид. В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфамид применяется при не угрожающих жизни системных проявлениях заболевания (рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура, смешанная моноклональная криоглобулинемия, сенсорно-моторная полинейропатия) (C).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	Метилпреднизалон	4-12 мг внутрь, ежедневно, длительно	C
	Преднизалон	5-15 мг внутрь, ежедневно, длительно	C
Цитостатические препараты	Циклофосфамид	200мг в/м 1 раз в неделю, в течение 3 месяцев с последующим переходом на 400 мг/месяц	C

	Хлорамбуцил	2-4 мг внутрь, ежедневно, длительно в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет.	С
Иммунодепрессанты	Гидроксихлорохин	200 мг внутрь, ежедневно, длительно	В
	Циклоспорин	Глазные капли, 0,05-0,1% , по 1 капле 2 раза в сутки, длительно	В
Моноклональные антитела	Ритуксимаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500мг/50мл курсами: по 500мг/неделю в течение 4х недель	А
Искусственная слеза	Искусственная слеза (0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70)	Глазные капли, 3-4 и более раза в день, длительно	В
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак	Глазные капли 0,1%, 3-5 раза в день, 7-10 дней	С
м-Холиномиметик	Пилокарпин	5 мг 4 раза в день, длительно	А
Отхаркивающее муколитическое средство	Ацетилцистеин	200 мг внутрь, 3 раза в сутки, до 6 месяцев	С

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
--------------------------	---	-------------------	-------------------------

Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак натрия	75-100 мг внутрь 1 раз в сутки 7-10 дней	С
	Диклофенак натрия	75 мг в/м 1 раз в сутки 10 дней	С
	Мелоксикам	15 мг внутрь 1 раз в сутки 7-10 дней	С
Цитостатические антиметаболиты	Метотрексат	15 мг в неделю, подкожно, длительно	С
Иммунодепрессанты	Азатиоприн*	50-200 мг в сутки внутрь, длительно	С
Антипролиферативные, иммуносупрессивные препараты	Лефлунамид	20 мг в сутки внутрь, длительно	С
Сульфаниламидные препараты	Сульфасалазин	500-3000 мг в сутки, внутрь, длительно	С
Вазодилирующие, ангиопротективные средства	Дипиридамо́л	25 мг внутрь 3 раза в сутки, 1 месяц	С
Ингибиторы Н ⁺ -К ⁺ -АТФ-азы.	Омепразол	20 мг внутрь, 2 недели	С
Ферментные препараты	Панкреатин	150000-400000 ЕД в сутки 2-4 недели	С
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота	10мг/кг/сут внутрь, до 6 месяцев	С
Противомикробные препараты	Флуконазол	50-100 мг в сутки внутрь, 2 недели	Д
Препараты кальция, витамина D3	Кальция карбонат 2500мг, Холекальциферол 800 МЕ	1 таб в день внутрь, длительно	С

**применение препарата возможно после регистрации на территории РК*

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: пациенты с БШ должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением ревматолога, стоматолога, офтальмолога. Осмотры проводятся не реже 1 раза в 3 месяца. Лабораторный мониторинг (биохимические и иммунологические показатели) осуществляются 1 раз в 3 месяца. Контроль показателей общеклинического, биохимического анализов крови у пациентов, получающих цитостатические препараты, в начале лечения проводится 1 раз в месяц, затем 1 раз в 2 месяца.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- отсутствие осложнений.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1-4,11]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

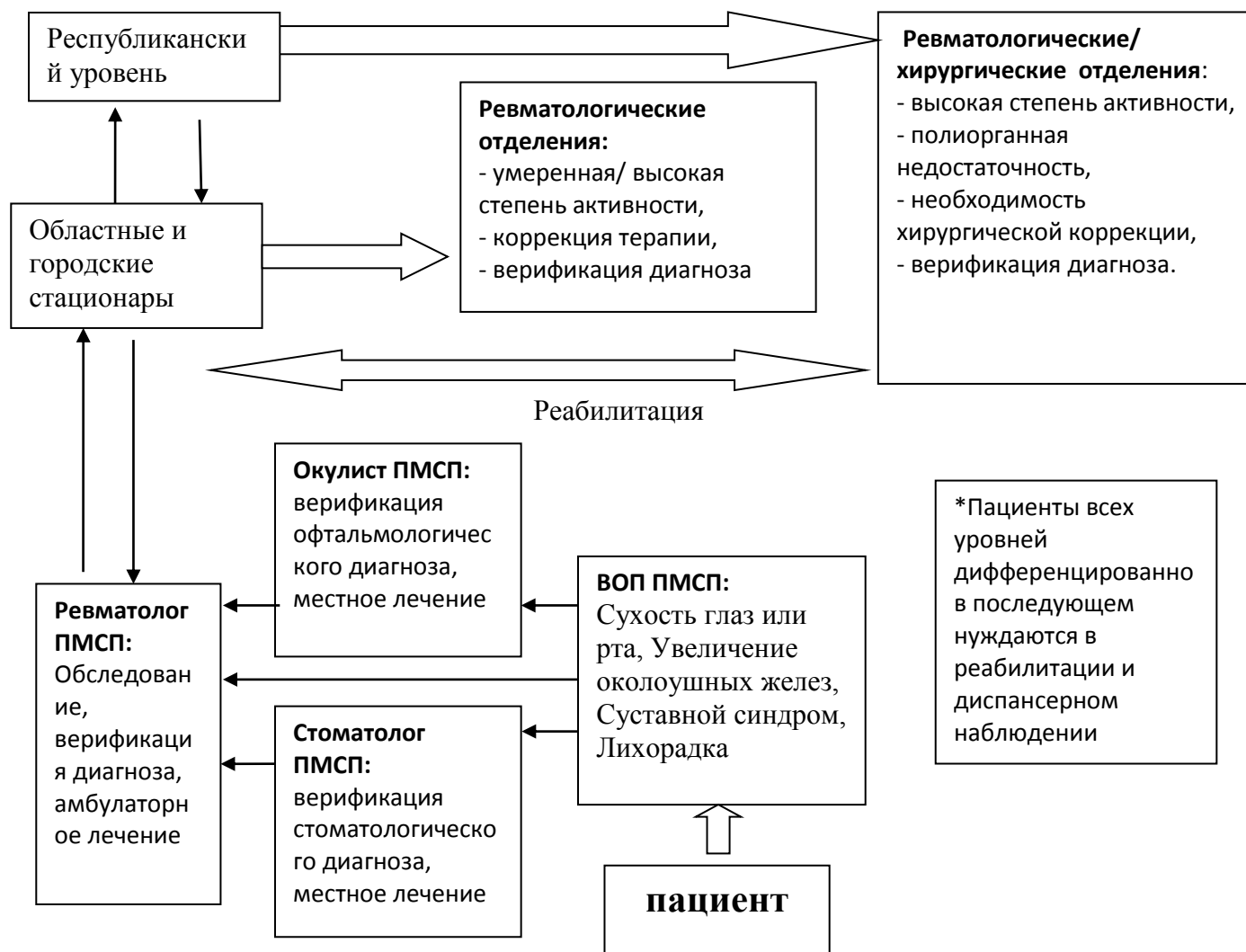
- массивное увеличение слюнных/слёзных желёз, обострение хронического сиаденита;
- генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, фокусы лимфоидной инфильтрации в лёгких;
- лихорадка;
- клинические проявления васкулита, периферической и краниальной невропатии, наличие симптомов энцефаломиелополирадикулонейропатии, поражения почек, легких;
- нарастающая протеинурия ($>0,5$ г/сут), смешанная моноклональная криоглобулинемия, появление моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и их лёгких цепей в моче, снижение уровня С4;
- гематологические нарушения: анемия (гемоглобин <80 г/л), лейкопения $<2,0$ тыс./мкл, тромбоцитопения <100 тыс./мкл;
- желудочно-кишечная симптоматика (стойкие гастралгии, отрыжка, рвота);
- проведение пульс-терапии, инфузии препаратов генно-инженерной терапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Тяжелые железистые и внежелезистые поражения болезни Шёгрена.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-4, 11]:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим 2, свободный.
- Диета №15.

5.3 Медикаментозное лечение:

В условиях стационара, помимо лечения, указанного в пункт 3.2, применяют:

1. При наличии тяжелых системных проявлений болезни Шегрена (полинейропатия, миозит, васкулит, пурпура, гломерулонефрит и др.) используют пульс-терапию высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфамида. После окончания пульс-терапии больному назначают умеренные дозы преднизолона — 20—30 мг в сутки.

2. Лицам с выраженными иммунологическими нарушениями без отчетливых системных проявлений показано проведение плазмафереза. Комбинация пульс-терапии и плазмафереза — наиболее эффективный метод лечения подострой болезни Шегрена с максимальной активностью процесса.

3. Тяжелые системные проявления БШ, такие как криоглобулинемический и интерстициальный нефрит, язвенно-некротический васкулит, сенсорно-моторная нейропатия аксонально-демиелинизирующего и демиелинизирующего типа, мононеврит, полиневрит, энцефаломieloполирадикулоневрит, миозит, интерстициальный пневмонит, генерализованная лимфаденопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, а также MALT-лимфома слюнных желез, требуют более высоких доз преднизолона (20-60 мг/сут) и цитостатических средств (лейкеран 6-10 мг/сут, циклофосфомид 0,8-3,0 г/месяц) в сочетании с интенсивными методами терапии (С).

4. Внутривенный иммуноглобулин применяется в лечении агранулоцитоза, аутоиммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии при БШ, а также у отдельных больных с выраженной сенсорной нейропатией при резистентности к терапии (D).

Интенсивная терапия (пульс-терапия ГК, комбинированная пульс-терапия ГК и циклофосфамидом, эфферентные методы терапии - криоаферез, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы в сочетании с комбинированной пульс-терапией) должна использоваться при тяжелых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания (D).

Показания к проведению пульс-терапии (D):

- выпотной серозит
- тяжёлые лекарственные аллергические реакции
- аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения
- при наличии противопоказаний для проведения комбинированной пульс-терапии.

Пульс-терапия позволяет снизить дозу пероральных ГК и уменьшить частоту их побочных проявлений (D).

Показания к комбинированной пульс-терапии (D):

- острый криоглобулинемический гломерулонефрит, гломерулонефрит с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью
- язвенно-некротический васкулит
- аутоиммунная панцитопения
- интерстициальный пневмонит
- мононеврит, полиневрит, энцефаломieloполирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, цереброваскулит

После достижения клинического эффекта и нормализации иммуновоспалительной активности заболевания больные переводятся на поддерживающие дозы ГК и алкилирующих цитостатических препаратов (С).

Показания к проведению экстракорпоральной терапии (D):

Абсолютные:

- язвенно-некротический васкулит

- криоглобулинемический гломерулонефрит
- энцефаломиелополирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит
- ишемия верхних и нижних конечностей вследствие криоглобулинемического васкулита.
- синдром гипервязкости крови

Относительные

- гипергаммаглобулинемическая пурпура
- мононеврит
- лекарственный дерматит, отек Квинке, феномен Артюса
- интерстициальный пневмонит
- гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Применение генно-инженерных биологических препаратов

Применение анти-В клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволяет контролировать системные внежелезистые проявления БШ и уменьшать функциональную железнстую недостаточность. РТМ улучшает клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов.

- РТМ назначается больным БШ с тяжелыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения), а также в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами. (D).
- У больных с небольшой длительностью БШ и сохраненной остаточной секрецией слюнных и слезных желез монотерапия РТМ приводит к увеличению саливации и улучшению офтальмологических проявлений (A).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	Метилпреднизалон	250-1000 мг в/в капельно в сутки, курсами по 3 дня	C
	Метилпреднизалон	4-32 мг внутрь, ежедневно, длительно	C
	Преднизалон	5-40 мг внутрь, ежедневно, длительно	C
Цитостатические препараты	Циклофосфамид	1000мг/месяц в/в капельно,	C

		в течение 6-12 месяцев	
	Хлорамбуцил	2-4 мг внутрь, ежедневно, длительно в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет.	С
Иммунодепрессанты	Гидроксихлорохин	200 мг внутрь, ежедневно, длительно	В
	Циклоспорин	Глазные капли, 0,05-0,1% , по 1 капле 2 раза в сутки, длительно	В
Моноклональные антитела	Ритуксимаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500мг/50мл курсами: по 500мг/неделю в течение 4х недель	А
Искусственная слеза	Искусственная слеза (0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70)	Глазные капли, 3-4 и более раза в день, длительно	В
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак натрия	Глазные капли 0,1%, 3-5 раза в день, 7-10 дней	С
м-Холиномиметик	Пилокарпин	5 мг 4 раза в день, длительно	А
Отхаркивающее муколитическое средство	Ацетилцистеин	200 мг внутрь, 3 раза в сутки, до 6 месяцев	С

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное	Способ применения	Уровень доказательности
--------------------------	-------------------------------	-------------------	-------------------------

	наименование ЛС		
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак натрия	75-100 мг внутрь 1 раз в сутки 7-10 дней	С
	Диклофенак натрия	75 мг в/м 1 раз в сутки 10 дней	С
	Мелоксикам	15 мг внутрь 1 раз в сутки 7-10 дней	С
Цитостатические антиметаболиты	Метотрексат	15 мг в неделю, подкожно, длительно	С
Иммунодепрессанты	Азатиоприн*	50-200 мг в сутки внутрь, длительно	С
Антипролиферативные, иммуносупрессивные препараты	Лефлунамид	20 мг в сутки внутрь, длительно	С
Сульфаниламидные препараты	Сульфасалазин	500-3000 мг в сутки, внутрь, длительно	С
Иммуноглобулины	Иммуноглобулин человека нормальный	25-50 мл в/в капельно в сутки в течение 5 дней	D
Вазодилиатирующие, ангиопротективные средства	Дипиридамо́л	25 мг внутрь 3 раза в сутки, 1 месяц	С
Ингибиторы Н ⁺ -К ⁺ -АТФ-азы.	Омепразол	20 мг внутрь, 2 недели	С
Ферментные препараты	Панкреатин	150000-400000 ЕД в сутки 2-4 недели	С
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота	10мг/кг/сут внутрь, до 6 месяцев	С
Противомикробные препараты	Флуконазол	50-100 мг в сутки внутрь, 2 недели	D
Препараты кальция, витамина D3	Кальция карбонат 2500мг, Холекальциферол 800 МЕ	1 таб в день внутрь, длительно	С

**применение препарата возможно после регистрации на территории РК*

5.4 Хирургическое вмешательство: показано при прободении роговицы при сухом кератоконъюнктивите, гнойном паротите с угрозой развития абсцесса или флегмоны околоушной железы, эндопротезировании тазобедренных/ коленных суставов при остеонекрозе. Больные с терминальными проявлениями ХПН нуждаются в проведении сеансов гемодиализа и последующей трансплантации почек.

5.5 Дальнейшее ведение:

На протяжении всего периода терапии должен осуществляться клинико-лабораторный мониторинг основных параметров БШ. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, а при применении комбинированной пульс-терапии - через 12 дней после каждого введения циклофосфида (для исключения развития тяжёлой супрессии костного мозга). Осмотры ревматолога, стоматолога, офтальмолога проводятся не реже 1 раза в 3 месяца. Пациенты с БШ должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- снижение клинико-лабораторной активности;
- замедление прогрессирования заболевания;
- предотвращение осложнений заболевания;
- улучшение качества жизни;
- предотвращение инвалидизации пациентов.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Аубакирова Бакыт Амантаевна – руководитель Городского ревматологического центра при «Городской поликлинике №7» Управления здравоохранения г.Астаны.
- 2) Дильманова Дина Сатыбалдиевна – кандидат медицинских наук, ревматолог, доцент кафедры Общей врачебной практики №1 с курсом геронтологии РГП на ПХВ «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 3) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Ногаева Марал Газизовна – кандидат медицинских наук, ревматолог, ассоциированный профессор кафедры Общей врачебной практики №1 с курсом геронтологии РГП на ПХВ «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Ревматология. Под редакцией академика РАН Е.Л. Насонова. 2017г.
- 2) Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей/ под ред. проф. В.И. Мазурова. –СПб: Спец. лит, 2009г. 192 с.

- 3) Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.
- 4) Ревматические заболевания. Том 3. Заболевания мягких тканей. Клиппел Дж.Х., Стоун Дж.Х., Насонов Е.Л, 2011г.
- 5) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. Caroline H. Shiboski,¹ Stephen C. Shiboski et al. Annals of the Rheumatic Diseases. January 2017
- 6) Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiodt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum 2011;63:2021–30.
- 7) Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol 2010;149:405–15.
- 8) Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969;82:10–4.
- 9) Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc 2008;139 Suppl:35S–40S.
- 10) Секреты ревматологии. Вест С.Дж.2001г.
- 11) New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. Frederick B. Vivino, Steven E. Carsons, Gary Foulks, Troy E. Daniels, Ann Parke, Michael T. Brennan, S. Lance Forstot, R. Hal Scofield, Katherine M. Hammitt. Rheum Dis Clin N Am 42 (2016) 531–551.