



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»
ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА**

2013 год

Оглавление

1. Методология
2. Определение
3. Диагностика
4. Классификационные критерии синдрома Шёгрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance = SICCA, 2012г)
5. Дифференциальная диагностика
6. Лечение

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций является глубина публикаций вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и глубины доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

сила	описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор, или РКИ напрямую примененные к целевой популяции и демонстрирующий устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающих результаты исследований, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
C	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средней вероятностью причинной взаимосвязи
D	Небольшие пилотные исследования, описание случаев, мнение экспертов

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами по доступности для понимания врачей ревматологов, врачей первичного звена и участковых терапевтов, оценки их важности для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, регистрировались изменения каждого пункта рекомендаций. Предварительные рекомендации были представлены для дискуссии на Конференции ФГБУ НИИР РАМН, на совещании Экспертного Совета Ассоциации ревматологов России и выставлены для широкого обсуждения на сайте ФГБУ НИИР РАМН и АРР.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики

Болезнь Шёгрена (БШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией.

Синдром Шёгрена (СШ) – 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.

Код по МКБ-10 M.35.0 Системная красная волчанка

Эпидемиология

Заболеваемость БШ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Пик заболеваемости приходится на 15-50 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. Смертность при БШ в 3 раза выше, чем в популяции.

Профилактика

Этиология неизвестна, профилактика не проводится.

Скрининг

Не проводится.

3. Диагностика.

Диагноз БШ устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента, при исключении других заболеваний.

Клинические признаки, повышающие вероятность диагноза БШ.

Поражение секретирующих эпителиальных желёз (аутоиммунный эпителиит).

- Слюнные железы поражаются у всех больных по типу рецидивирующего паренхиматозного сиаладенита (чаще паротита), реже субмаксиллита в сочетании с сиалодохитом у четверти больных, или наблюдается постепенное увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз, крайне редко малых слюнных желёз слизистой полости рта.
- Различной степени тяжести сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит (снижение слёзовыделения по стимулированному тесту Ширмера < 10мм/ за 5 минут, дистрофия эпителия конъюнктивы и роговицы I-III степени, нитчатый кератит, ксероз роговицы) присутствует у всех больных в

зависимости от длительности течения и определяемой стадии развития заболевания. Язва с возможной перфорацией роговицы является серьезным осложнением текущего сухого кератоконъюнктивита.

- Хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит являются основными проявлениями поражений слизистой оболочки полости рта.
- Поражение эпителия желчевыводящих путей и канальцевого аппарата почек с формированием билиарных поражений печени и канальцевого ацидоза.

Внежелезистые системные проявления

- Артралгии наблюдаются у 70% больных. У трети больных встречается рецидивирующий неэрозивный артрит, преимущественно мелких суставов кистей.
- Гипергаммаглобулинемическая пурпура, являющаяся клиническим признаком лимфоцитарного васкулита, и криоглобулинемическая пурпура, как проявление лейкоцитокластического (нейтрофильного, деструктивного) васкулита, наблюдаются у трети больных. При втором типе васкулита нередко образуются язвы, преимущественно на голенях, реже на верхних конечностях и слизистой оболочке полости рта.
- Интерстициальный нефрит, значительно реже наблюдается гломерулонефрит мезангиопролиферативного, мембранопротролиферативного типа с развитием в некоторых случаях нефротического синдрома.
- Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия (редко)) наблюдается у трети больных с длительным течением заболевания и генерализованным васкулитом.

Методы диагностики.

Для диагностики паренхиматозного сиаладенита используют

- сиалографию околоушной слюнной железы с омнипаком (обнаружение полостей >1 мм в диаметре характерно для паренхиматозного паротита)
- биопсию малых слюнных желез нижней губы (обнаружение 100 и более клеток в поле зрения в среднем при просмотре не менее 4-х малых слюнных желез является диагностическим).
- биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез (с целью диагностики MALT-лимфомы)

- сиалометрию (снижение стимулированной секреции слюны $<2,5$ мл/5 мин используют для объективизации степени ксеростомии)
- УЗИ и МРТ слюнных желез (для оценки структуры, размеров и локализации внутрижелезистых лимфоузлов и паренхимы желез)

Для диагностики сухого кератоконъюнктивита используют

- тест Ширмера (снижение слёзовыделения после стимуляции нашатырным спиртом менее 10 мм за 5 мин свидетельствует о гипофункции слезных желез)
- окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (позволяет диагностировать повреждение эпителия конъюнктивы и роговицы)
- определение стабильности слезной пленки по времени образования «сухих пятен» на роговице (в норме составляет более 10 сек). Время разрыва слезной пленки – это временной интервал между последним морганием и появлением первого «сухого пятна» разрыва в слёзной плёнке, окрашенной 0,1% раствором флюоресцеина

Лабораторные исследования

- Лейкопения является характерным признаком заболевания, часто ассоциирована с высокой иммунологической активностью и наличием антилейкоцитарных антител в крови.
- Высокие цифры СОЭ выявляются у половины больных и, как правило, связаны с диспротеинемическими нарушениями (высокими цифрами общего белка и гипергаммаглобулинемией). Воспалительный характер СОЭ может быть следствием генерализованного васкулита, серозита, развития лимфом или присоединения вторичной инфекции.
- Увеличение СРБ не характерно для БШ. Высокие цифры наблюдаются только при выпотном серозите, гломерулонефрите, деструктивном васкулите с развитием язвенно-некротических поражений, демиелинизирующей невропатии и агрессивных лимфом.
- Ревматоидный и антинуклеарный фактор определяются у 95-100% больных БШ. Высокие цифры РФ характерны для больных, имеющих криоглобулинемический васкулит и морфологические признаки формирования MALT-ткани в слюнных/слёзных железах и легких. Наиболее характерным типом свечения АНФ является крапчатый, реже выявляется

гомогенный и периферический тип, антицентромерный и крайне редко встречается NUMA тип свечения.

- Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам при использовании иммуноферментного метода выявляются у 85-100% больных. Одновременное обнаружение Ro и La антител наиболее специфично для БШ, но наблюдается у 40-50% больных, в остальных случаях обнаруживаются только Ro и крайне редко только La антитела. Ro антитела часто выявляются у больных с различными вариантами СШ (РА, СКВ, ССД, ПБЦ, ХАГ), что затрудняет дифференциальную диагностику и требует дополнительных методов исследования. La антитела более специфичны для заболевания.
- Криоглобулины выявляются у трети больных БШ, и у 40% из них определяется II тип криоглобулинемии (смешанная моноклональная криоглобулинемия). В отличие от больных с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с HCV инфекцией, у больных БШ отсутствует связь с вирусами гепатита В и С.
- Снижение С4 компонента комплемента является прогностически неблагоприятным признаком, влияющим на выживаемость больных при этом заболевании, и отражает активное течение криоглобулинемического васкулита, также как и является предиктором возможного развития лимфопролиферативного заболевания.
- Поликлональная гипергаммаглобулинемия, преимущественно за счёт увеличения IgG и IgA, реже IgM, встречается у 50-60% больных. Моноклональные иммуноглобулины, чаще M класса, в сыворотке крови и их легкие цепи в моче (белок Бенс-Джонса) выявляются у 20% больных БШ. У 50-60% больных при обнаружении моноклональной секреции иммуноглобулинов удаётся диагностировать НХЛ.

Диагностика БШ основана на выявлении у больных одновременного поражения глаз и слюнных желёз, а также лабораторных признаков аутоиммунного заболевания (ревматоидный/антинуклеарный фактор, антитела к Ro/La ядерным антигенам).

Отечественные критерии диагноза БШ (ФГБУ НИИР РАМН, 2001г)

I. Сухой кератоконъюнктивит

- 1) снижение слезовыделения по тесту Ширмера < 10мм за 5 минут
- 2) окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином (I-III ст.)

3) снижение времени разрыва прекорнеальной слёзной плёнки < 10 секунд

II. Паренхимотозный сиаладенит

1) Сиалометрия стимулированная < 2,5 мл за 5 мин

2) Сиалография - обнаружение полостей > 1 мм

3) Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥ 2 фокусов* в 4 мм²)

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания

1) Положительный РФ или

2) Положительный АНФ или

3) Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител

*Фокус - скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4мм² поверхности слюнной железы. Средний фокус оценивается по 4 малым слюнным железам.

Диагноз определенной БШ может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из III критерия, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний. СШ может быть поставлен при наличии чётко верифицированного аутоиммунного заболевания и одного из первых двух критериев.

4. Классификационные критерии синдрома Шёгрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance = SICCA, 2012г)

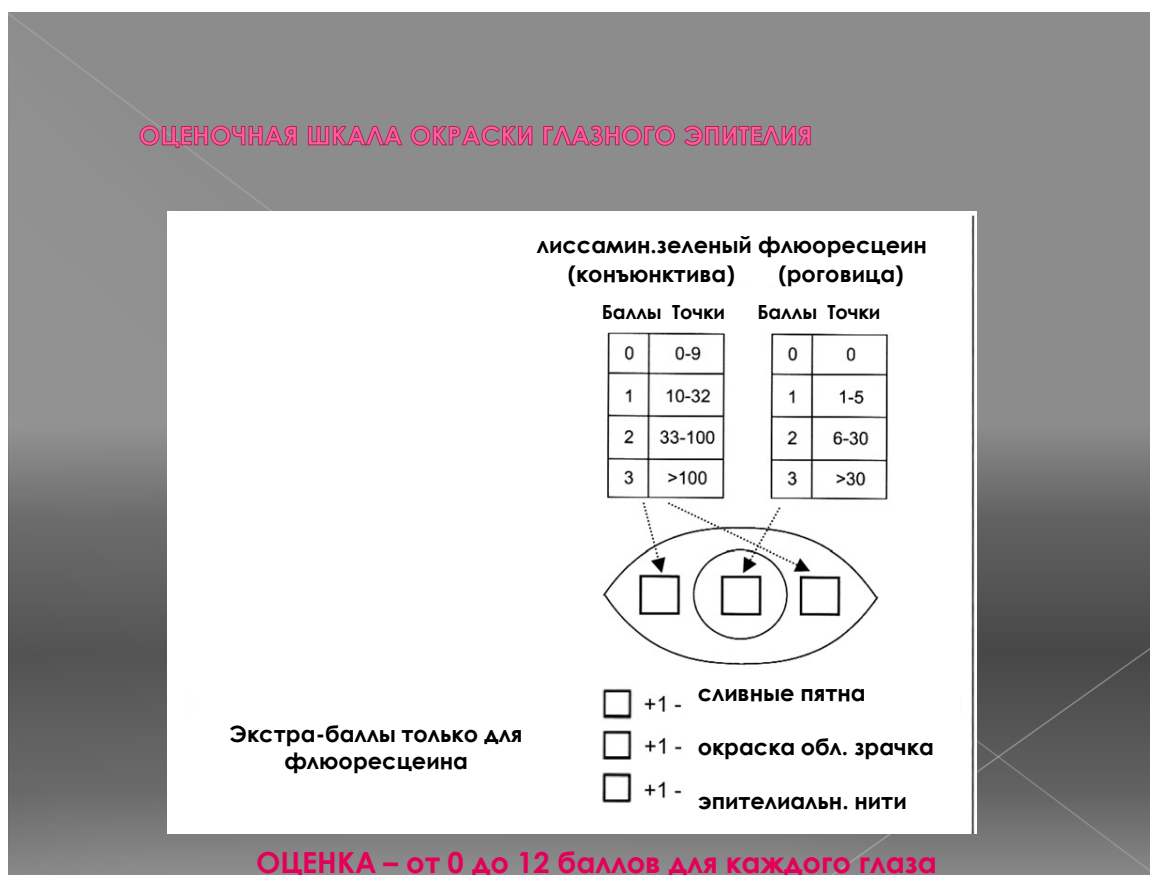
1. Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител или позитивный РФ и АНФ

2. В биоптате малых слюнных желез – очаговая лимфоцитарная инфильтрация (≥ 1 фокус в 4 мм²)

3. Сухой кератоконъюнктивит - ≥ 3 балла по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зелёным* (исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как синдром Шёгрена при соответствии двум из трёх пунктов критериев при исключении: облучения головы и шеи, HCV-инфекции, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

* Оценочная шкала окраски глазного эпителия



5. Дифференциальная диагностика

- 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.
- Помимо БШ сухость глаз и полости рта может быть следствием многих причин.

Сухость глаз

1) структурные нарушения слёзной плёнки

- дефицит водного слоя (сухой кератоконъюнктивит)
- дефицит муцина (гиповитаминоз А, пемфигус, химические ожоги, синдром Стивена-Джонса)
- дефицит жирового слоя (блефарит)

2) роговичная эпителиопатия (поражение V черепного нерва, ношение контактных линз)

3) дисфункция век

Дефицит слёз

1. Заболевания слёзных желёз

Первичные

- врождённая алакримия

- приобретенная алакримия
- первичное заболевание слёзных желёз

Вторичные

- саркоидоз
- ВИЧ
- реакция трансплантат против хозяина
- ксерофтальмия

2. Слёзная обструкция

- трахома
- офтальмологическая рубцовая пузырчатка
- синдром Стивена-Джонса
- ожоги

3. Рефлекторные нарушения

- нейропатический кератит
- контактные линзы
- паралич лицевого нерва

Сухость рта

- Лекарственные препараты (диуретики, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы, седативные, антихолинергические, антигистаминные)
 - Психогенные факторы (тревожное состояние, депрессия)
 - Системные заболевания (саркоидоз, туберкулёз, амилоидоз, сахарный диабет, панкреатит, IgG4 склерозирующий сиалоаденит, лимфомы)
 - Дегидратация
 - Вирусные инфекции
 - Аплазия или недоразвитие слюнных желёз (редко)
 - Облучение
 - Постменопауза
 - Белковое голодание
- Увеличение слюнных и/или слёзных желез, характерное для многих заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики БШ, может быть одно- или двухсторонним.

Увеличение слёзных желез

Двухстороннее:

- Бактериальный/вирусный дакриoadенит
- Гранулематозные поражения (туберкулез, саркоидоз)
- Лимфопролиферативные заболевания
- Идиопатическое воспалительное заболевание орбиты
- Доброкачественная лимфоидная гиперплазия (MALT-дакриoadенит)
- IgG4-связанные заболевания (IgG4-связанный псевдотумор орбит и склерозирующий дакриoadенит)
- Гистиоцитозы (ювенильная ксантогранулёма, ретикулогистиоцитоз)

Одностороннее

- Бактериальный/вирусный дакриoadенит
- Лимфопролиферативные заболевания с поражением слёзных желёз
- Первичные опухоли:
 - Эпителиальные (аденома, аденокарцинома)
 - Смешанные (ангиома, меланома)

Увеличение слюнных желез

- | | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Одностороннее | Бактериальные инфекции |
| | Хронический сиаладенит |
| | Сиалолитиаз |
| | Первичные неоплазии (аденома, аденокарцинома, лимфома, смешанная опухоль слюнных желёз) |
| Двухстороннее | Бактериальные/вирусные инфекции (Эпштейн Барр, цитомегаловирус, коксаки, паромиксовирус, герпес, ВИЧ, вирус эпидемического паротита) |
| | Гранулёматозные заболевания (туберкулез, саркоидоз) |
| | AL-амилоидоз, мастоцитоз |
| | Метаболические нарушения (гиперлипидемия, сахарный диабет, подагра, алкогольный цирроз печени) |
| | Акромегалия |
| | Анорексия, гипоменструальный синдром |
| | IgG4-связанные склерозирующие сиалоадениты |
| | Лимфоэпителиальный сиаладенит |
| | Онкоцитарная гиперплазия слюнных желёз |
| | Лимфомы |

6. Лечение. Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений, и иммуновоспалительной активности заболевания.

Цели лечения.

- Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.
- Улучшение качества жизни больных.
- Предотвращение развития опасных для жизни проявлений заболевания (генерализованный язвенно-некротический васкулит, тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, аутоиммунные цитопении, лимфопролиферативные заболевания).

Нефармакологические подходы к сухому синдрому (D).

1. Избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка.
2. Ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин).
3. Частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта. Полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара.
4. Скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита.
5. Терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков.
6. Применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство).

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 лейкорана (С), ритуксимаб (РТМ) (А).

2. Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 и > 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. Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна (Oral balance гель, Biotene ополаскиватель, Salivart, Xialine). (В).

5. Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол) (D) [21-22].

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

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

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

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

10. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Evoxac) 30 мг 3 раза в день. (А).

11. Диквафозол, агонист пуриновых P2Y₂ рецепторов, стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слезной пленки. Используется локально 2% раствор (В).

12. 2% офтальмологическая эмульсия ребамипида, повышающего количество муциноподобных веществ и слезной жидкости, улучшает повреждения роговицы и конъюнктивы (В). Пероральный прием ребамипида (Мукоген) по 100 мг 3 раза в день улучшает симптомы сухости рта (А).

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

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

Лечение внежелезистых системных проявлений БШ.

Для лечения системных внежелезистых проявления БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.

1. Больным с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, назначают ГК в малых дозах (преднизолон 5 мг в день или через день) либо НПВП (С).

2. При значительном увеличении больших слюнных желёз (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желёз, отсутствии признаков тяжёлых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с лейкераном 2-4 мг/сут в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет (С).

3. При лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи) назначается циклофосфан. В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфан в дозе 200 мг/неделю в течение 3 месяцев с последующим переходом на 400 мг/месяц применяется при не угрожающих жизни системных проявлениях заболевания (рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура, смешанная моноклональная криоглобулинемия, сенсорно-моторная полинейропатия) (С).

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

5. Длительный приём малых доз ГК в комбинации с лейкераном или циклофосфаном не только снижает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных желёз, уменьшает показатели лабораторной активности, улучшает клиническую симптоматику и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, но и достоверно повышает саливацию, уменьшает частоту развития лимфом и увеличивает выживаемость больных БШ (С).

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

В случаях аллергических реакций, интерстициального нефрита с признаками хронической почечной недостаточности, при низких цифрах общего белка в сыворотке крови, тяжёлых офтальмологических проявлениях (буллезно-нитчатый кератит, язвы роговицы) предпочтительно использование гемосорбции, криоафереза. При остальных системных проявлениях более эффективным является плазмаферез, криоаферез и двойная фильтрация плазмы. Последние два метода наиболее эффективны при смешанной моноклональной криоглобулинемии. Обычно процедуры проводятся с 2-5-дневным интервалом с введением после каждой процедуры 250-1000 мг метилпреднизолона и 200-1000 мг циклофосфана в зависимости от тяжести системных проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Для больных с нормальным или низким

общим белком сыворотки крови предпочтительно применять двойную фильтрацию плазмы, криоаферез с гепаринокриофракционированием плазменных белков. Всего проводится 3-5 процедур при наличии гипергаммаглобулинемической пурпуры и 5-8 процедур при криоглобулинемической пурпуре. При васкулите, обусловленном смешанной моноклональной криоглобулинемией, целесообразно использовать программный плазмаферез в течение года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии (**D**).

Применение генно-инженерных биологических препаратов

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

- РТМ назначается больным БШ с тяжелыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения), а также в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами. С целью усиления эффективности РТМ показана комбинированная терапия с циклофосфаном (**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**).
- РТМ назначается при БШ, осложненной лимфомой низкой степени злокачественности MALT-типа: локализованной экстранодальной лимфомой слюнных, слезных желез или легких, без поражения костного мозга. Проводится как монотерапия РТМ, так и комбинированная терапия РТМ и циклофосфаном (**D**).

На протяжении всего периода терапии должен осуществляться клинико-лабораторный мониторинг основных параметров БШ. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, а при применении комбинированной пульс-терапии - через 12 дней после каждого введения циклофосфана (для исключения развития тяжелой супрессии костного мозга) (**D**).

Профилактика. Первичная профилактика невозможна ввиду неясной этиологии заболевания. Вторичная профилактика направлена на предупреждение обострения, прогрессирования заболевания и своевременное выявление развивающихся лимфом. Она предусматривает раннюю диагностику и своевременно начатую адекватную терапию. Некоторые больные нуждаются в ограничении нагрузки на органы зрения, голосовые связки и исключении аллергизирующих факторов. Больным противопоказана вакцинация, лучевая терапия и нервные перегрузки. С большой осторожностью должны применяться электропроцедуры.

Обучение пациентов. Так как больные БШ имеют хроническое заболевание с неуклонной прогрессией на протяжении всей жизни, необходимо наладить тесный контакт с больными. Только при полном доверии пациента к врачу, он будет соблюдать рекомендуемую терапию. Необходимо научить пациента как можно раньше улавливать возможные побочные проявления назначаемых препаратов и знать основные признаки обострения заболевания.