

Одобрено
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «27» октября 2016 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Перекрестный (overlap) синдром

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки/пересмотра протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	3
Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации	10
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	11
Диагностика и лечение на стационарном уровне	11
Медицинская реабилитация	21
Паллиативная помощь	21
Сокращения, используемые в протоколе	21
Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных	22
Указание на отсутствие конфликта интересов	22
Список рецензентов	22
Список использованной литературы	23

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
M35.1	Другие перекрестные синдромы	M35.1	Смешанное заболевание соединительной ткани

3. Дата разработки протокола: 2016 год.

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

5. Категория пациентов: дети.

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.

7. Определение [1-3,21]: **Перекрестный (overlap) синдром** – другие перекрестные синдромы/недифференцированное аутоиммунное ревматологическое заболевание.

NB! Педиатрические и подростковые ревматологические пациенты могут проявлять черты более одного классического аутоиммунного ревматологического заболевания (ЮИА, СКВ, ДМ, системный склероз). Такие пациенты часто описываются как имеющие «Overlap» синдром/недифференцированное аутоиммунное ревматологическое заболевание.

8. Классификация [1-3]:

Критерии классификации недифференцированных заболеваний соединительной ткани

Таблица – 1[10]:

№	Критерии включения	Клинические критерии исключения (применительно к пациентам в начале заболевания)	Лабораторные критерии исключения (применительно к пациентам в начале заболевания)
1.	Признаки и симптомы наводит на мысль о системном заболевании соединительной ткани СЗСТ, но не отвечающие диагностически или классификации критериев для любого из определенных СЗСТ (с использованием ранее установленных критериев классификации для СКВ, СС, ДМ, ЮИА) в течение не менее 3-х лет. Если продолжительность болезни составляет менее 3-х лет, у пациентов может быть определен как имеющий ранний «Overlap» синдром	Сыпь по типу бабочки Подострая кожная волчанка Дискоидная волчанка Кожный склероз Гелиотропная сыпь Папулы Готтрона	Anti-dsDNA Anti-Smith Anti-U1-RNP Anti-Sc170 Anticentromere Anti-La/SSB Anti-Jo1
2.	Наличие антинуклеарных антител определяли двукратно	Эрозивный артрит	Anti-Mi2

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [4-8]:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- головная боль;
- мышечная слабость, миалгии;
- артралгии и полиартриты;
- дисфагия;
- снижение веса;
- облысение;
- отек кистей и пальцев рук;
- общее недомогание;
- повышенная чувствительность кожи к воздействию солнечного излучения (фотосенсибилизация).

Анамнез:

- полиартрит, с общим недомоганием и феноменом Рейно;
- начало заболевания 9-12 лет;
- легочная гипертензия.

Физикальное обследование

Осмотр:

- кожный синдром (эритема на лице, гелиотропная сыпь; сетчатое ливедо, изменение цвета пальцев, телеангиоэктазии).

Пальпация:

- лимфаденопатия;
- ревматоидные узелки;
- пальпируемая пурпура;
- «одутловатые», припухшие пальцы;
- зябкость и холодные на ощупь конечности.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: анемия, тромбоцитопения, снижение количества лейкоцитов, увеличение СОЭ, умеренная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз;
 - общий анализ мочи: протеинурия, гематурия, повышенный уровень креатинина, мочевины;
 - биохимический анализ крови: повышение мышечных ферментов – КФК, ЛДГ, АЛТ, СРБ, снижение комплементов (С3, С4), повышение иммуноглобулинов G и M;
 - коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ.
 - иммунологическое обследование: АНА, ЕНА, dsDNA, РФ, АССР, АНЦА, антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт, Тест Кумбса.
- NB! Серологическим маркером заболевания является высокий титр АНФ с антителами к U1 – RNP [10]. Последующие измерения dsDNA, ЕНА, комплементы (С3, С4) повторять каждые 1-2 года, т.к. профиль антител может со временем меняться.

Инструментальные исследования:

- обзорная рентгенография легких – нормальная/признаки утолщения плевры, фиброза и перикардита;
- МРТ – для диагностики миозита.
- КТ легких – с целью идентифицировать интерстициальную болезнь легких;
- эхокардиография – для выявления поражения клапанного и мышечного поражения сердца;
- электромиография – для выявления миопатического синдрома;
- ЭКГ – для обнаружения аритмии, нарушения проводимости и изменения ST-T;
- ФГДС – для выявления язвенных и сосудистых поражений слизистой желудочно – кишечного тракта;
- рентгенография пораженных суставов – для выявления эрозивно-деструктивных поражений суставов.

Критерии Kusunaka диагностики для смешанного заболевания соединительной ткани [3]:

Общие симптомы:

- феномен Рейно;
- опухание пальцев или кистей.

Высокий титр определенного характера АНФ в иммунофлюоресценции с антителами к U1-RNP.

Смешанные проявления:

СКВ-подобные:

- полиартрит;
- лимфаденопатия;
- эритема;
- на лице;
- перикардит или плеврит;
- лейкопения или тромбоцитопения.

ССД-подобные:

- склеродактилия;
- легочный фиброз, рестриктивные изменения легких или снижение диффузионной способности;
- гипомобильность или дилатация пищевода.

ДМ-подобные:

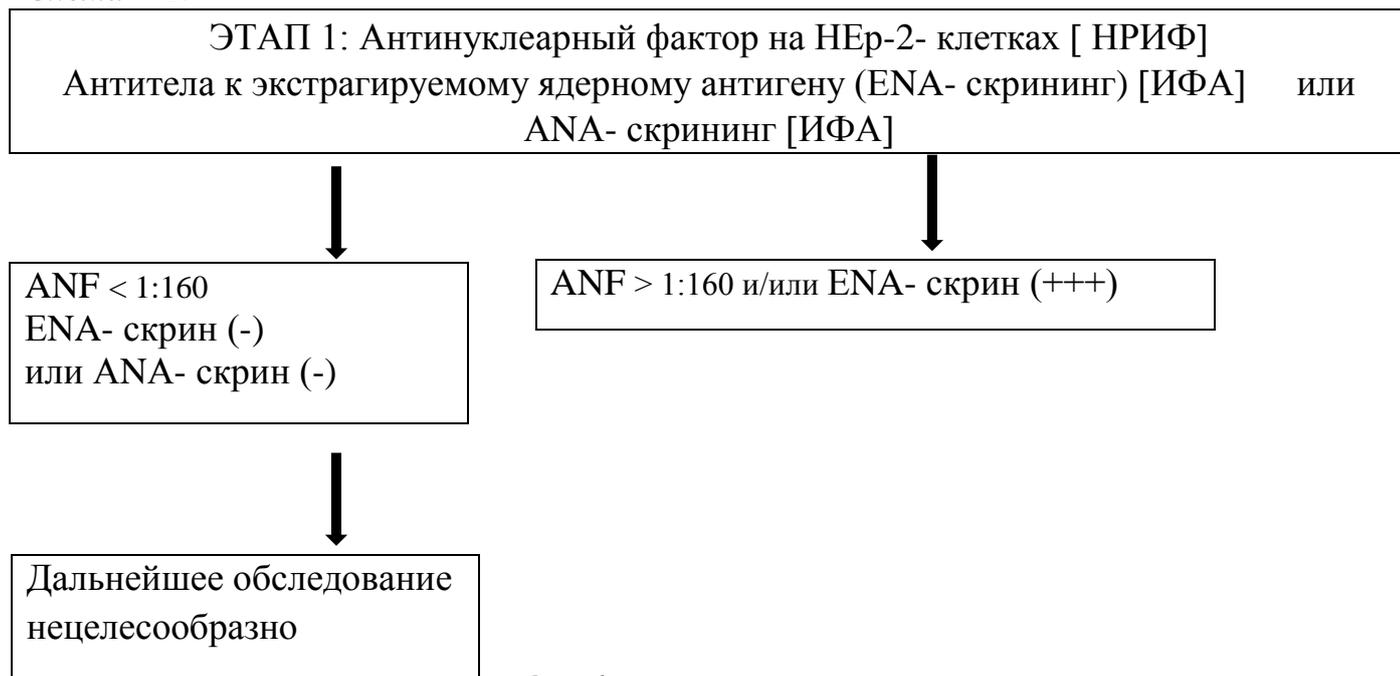
- мышечная слабость;
- повышенный уровень мышечных энзимов в сыворотке (КФК);
- миогенная ЭМГ.

Требования к диагностике: один из двух общих симптомов + положительными U1 RNP антител и одного/более смешанных симптомов по меньшей мере в двух из трех категорий смешанных болезней.

2) Диагностический алгоритм [10]:

Подозрение на системное ревматическое заболевание

Схема – 1.



«Overlap» синдром

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований.

Таблица – 2.

№	Соединительной ткани ассоциация болезней	Признаки и симптомы	Лабораторные данные
1.	Системная красная волчанка	Возраст, лихорадка, фотосенсибилизация, серозит, алопеция	ANA, Anti-dsDNA, Anti-Smith, Anti-cardiolipin antibodies, Кумбс положительность, лейкопения
2.	Системный склероз	Склеродактилия, феномен Рейно, склероз кожи, дисфункция пищевода	ANA, Anti-Scl70
3.	Синдром Шегрена	Ксеростомия, ксерофтальмия, феномен Рейно	Anti-SSA, Anti-SSB
4.	Ювенильный идиопатический артрит	Симметричный полиартрит	РФ, повышенная СОЭ (> 70 мм / ч), АССР
5.	Смешанное заболевание соединительной ткани	Дисфункция пищевода, полиартрит, феномен Рейно	ANA, Anti-U1-RNP

4) Тактика лечения: лечение проводится с учетом индивидуальных проявлений болезни, с целью достижения клинико-лабораторной ремиссии, снижения риска обострений, предотвращения необратимого поражения жизненно важных органов, снижения риска развития побочных эффектов лекарственной терапии, увеличения продолжительности и качества жизни.

Немедикаментозное лечение:

- терапевтические изменения стиля жизни: избегать переохлаждений, инсоляции, интеркуррентных инфекций, значительного психического и физического перенапряжения, методы нетрадиционного лечения. У больных со светочувствительностью следует свести к минимуму продолжительность воздействия солнечных лучей, использование защитной одежды и солнцезащитного крема-лосьюна/крема для защиты от ультрафиолетовых лучей;
- диета с достаточным содержанием белка и витаминов;
- для уменьшения приступов вазоспазма рекомендовано ношение теплой одежды, потребления кофеин содержащих продуктов, избегать приема симпатомиметиков и бета - адреноблокаторов.

Медикаментозное лечение:

Этапы терапии:

- индукция ремиссии (3-6 месяцев);
- поддержание ремиссии (2-5 лет).

Таблица – 3.

№	Лечение в зависимости от органного поражения	Уровень доказательности
1.	При артрите: <ul style="list-style-type: none"> • НПВС; • метотрексат; • гидроксихлорохин; • кортикостероиды; • триамцинолон; 	А/С
2.	Сыпь: <ul style="list-style-type: none"> • гидроксихлорохин; • местное лечение, включающее кортикостероиды и такролимус; 	С
3.	Феномен Рейно: <ul style="list-style-type: none"> • блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, дилтиазем); • блокаторы рецепторов ангиотензина 1; • внутривенно аналоги эпопростенола (илопрост) могут быть использованы в некоторых случаях дигитальной ишемии; 	А
4.	Миозиты: <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикостероиды; • азатиоприн; • метотрексат; • внутривенный иммуноглобулин; • циклофосфамид; • ритуксимаб; 	А
5.	Интерстициальная болезнь легких: <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикостероиды; • азатиоприн; • ММФ; • циклофосфамид; • ритуксимаб; 	

Перечень основных лекарственных средств:

Глюкокортикостероиды:

- триамцинолон 40мг;
- метилпреднизолон 4мг, 16мг;
- преднизолон, 5 мг;
- преднизолон, 30 мг;

Иммуносупрессивные лекарственные средства:

- циклоспорин 25 мг, 100 мг;
- азатиоприн (имуран) 50 мг;

- циклофосфамид 50 мг;
- метотрексат 2,5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг;

Нестероидные противовоспалительные средства:

- диклофенак 25мг, 50 мг;
- напроксен 275мг, 550мг;

Блокаторы кальциевых каналов

- нифедипин 10мг;
- дилтиазем 90мг, 180мг.

Таблица сравнения препаратов

Перечень основных лекарственных средств:

Таблица – 4.

Название препарата	Форма выпуска, дозирование	Длительность, курса лечения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды			
Метилпреднизолон	Внутрь 4мг, 2 раз в сутки	3-5 лет	А
Преднизолон	Внутрь 5 мг 2 раза в сутки	3-5 лет	А
Преднизолон	в/в, в/м по 30-180 мг 1 раз в сутки	3-5 дней	А
Триамцинолон	в/суставно 20-40мг	1раз в 4мес в один сустав	В
Иммуносупрессивные лекарственные средства:			
Циклоспорин А	Внутрь 25 мг, 50-100 мг 1-2 раза в сутки	3-5 лет	А
Азатиоприн	Внутрь 50-100 мг 1-2 раз в сутки	3-5 лет	В
Циклофосфамид	Внутрь 50 мг, 1-2 раз в сутки по 50-100 мг	3-5 лет	В
Метотрексат	7,5 мг., 10 мг., 15 мг., 20 мг. 7,5 мг., 10 мг., 15 мг., 20 мг/нед. Назначается 1 раз в неделю	3-5 лет	С
Метотрексат	2,5 мг, 5 мг. По 2,5-17,5 мг/нед. Назначается 1 раз в неделю	3-5 лет	В
Нестероидные противовоспалительные средства			
Диклофенак натрия	25мг, 50 мг. По 50 мг. 1-2 раза/в сутки	Курсы по 10-15 дней, по требованию	В
Напроксен	275мг, 550мг 275-550мг 2 раза в сутки	Курсы по 10-15 дней, по требованию	В
Блокаторы кальциевых каналов			
Нифедипин	10 мг. По 2мг/кг в сутки.	Курсы по 30 дней, по требованию	В

Дилтиазем	90 мг, 180мг.	Курсы по 30 дней, по требованию	В
-----------	---------------	---------------------------------	---

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Таблица – 5.

Антисекреторные средства:			
Омепразол	20 мг. Внутрь по 20-40 мг, 1-2 раза в сутки	Длительно, на фоне приема НПВС и ГКС	А
Регулятор кальциево - фосфорного обмена:			
Альфакальцидол	0.25мкг, 0.5мкг. Назначается внутрь по 0.25- 0.5мкг 1 раз в сутки.	Длительно, на фоне приема ГКС	А
Антиагреганты:			
Ацетилсалициловая кислота	100мг, 500мг. Внутрь по 60- 80мг 1 раз в сутки.	30 дней, затем по требованию.	А

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация стоматолога – при поражении слизистых ротовой полости;
- консультация дерматолога – при поражении кожи;
- консультация офтальмолога – при поражении глаз;
- консультация невропатолога – при выявлении неврологических симптомов;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении желудочно-кишечного тракта;
- консультация пульмонолога – при наличии признаков поражения легких;
- консультация кардиолога – при наличии признаков поражения сердца и признаков легочной гипертензии;
- консультация нефролога – при наличии признаков поражения почек;
- консультация гематолога – при наличии гематологических нарушений;
- консультация физиотерапевта, эрготерапевта – для оказания реабилитации.

6) Профилактические мероприятия: вторичная профилактика – постоянный прием поддерживающих доз базисных и противовоспалительных препаратов для уменьшения риска обострения и осложнений.

7) Мониторинг состояния пациента:

Таблица – 6.

Тяжесть течения	Рекомендации
Легкое течение без выраженных органических поражений и осложнений	<ul style="list-style-type: none"> • частота наблюдения – 2-3 раза в год; • осмотр ревматолога при каждом посещении; • осмотр узких специалистов по требованию (гастроэнтеролог, невролог, дерматолог, окулист); • ОАК, ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении; • иммунологические анализы по показаниям; • рентгенография ОГК – 2 раза в год; • ФГДС – 1 раз в год; • медикаментозная индукция ремиссии;

	<ul style="list-style-type: none"> • коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГКС-терапии;
Умеренное течение средней тяжести с наличием органических поражений	<ul style="list-style-type: none"> • частота наблюдения – 4 раза в год; • осмотр ревматолога при каждом посещении; • осмотр офтальмолога, стоматолога, дерматолога, пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога, нефролога, гематолога по показаниям; • ОАК, ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении; • иммунологические анализы - 2- 4 раза в год; • коагулограмма по требованию; • рентгенография ОГК – 2 раза в год и по требованию; • ФГДС – 2 раза в год и по требованию; • МРТ головного мозга, мышц - по требованию; • КТ ОГК – по требованию; • медикаментозная индукция ремиссии; • коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГКС-терапии; • стационарное лечение при усилении активности заболевания; • экстренная госпитализация при наличии угрожающих жизни состояниях (упорная лихорадка, ДН, суставной синдром, миопатический синдром и высокая воспалительная активность крови, выраженные гематологические нарушения, поражения ЖКТ);
Тяжелое течение с выраженными органическими поражениями и осложнениями	<ul style="list-style-type: none"> • частота наблюдения – 6-8 раз в год; • осмотр ревматолога при каждом посещении; • осмотр невролога, пульмонолога, кардиолога, нефролог, офтальмолога, гастроэнтеролога, гематолога по показаниям; • ОАК, ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении; • иммунологические анализы - 2- 4 раза в год; • коагулограмма - по требованию; • рентгенография ОГК – 2 раза в год и по требованию; • ФГДС – 2 раза в год и по требованию; • МРТ головного мозга, мышц, почек - по требованию; • КТГ ОГК – по требованию; • медикаментозная индукция ремиссии; • коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГКС-терапии; • стационарное лечение при усилении активности заболевания; • экстренная госпитализации при наличии угрожающих жизни состояниях (упорная лихорадка, ДН, суставной синдром, миопатический синдром и высокая воспалительная активность крови, выраженные гематологические нарушения, поражения ЖКТ).

8) Индикаторы эффективности лечения:

- достижение клинико – лабораторной ремиссии;
- отсутствие осложнений;
- сохранение трудоспособности.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [8,17-21]:

1) Показания для плановой госпитализации:

- уточнение диагноза;
- подбор иммуносупрессивной терапии;

- высокая активность;
- развитие осложнений.

2) Показания для экстренной госпитализации:

- упорная лихорадка;
- выраженный полиартрит;
- выраженный полимиозит;
- выраженная ДН и СН;
- высокая воспалительная активность крови;
- выраженные гематологические нарушения.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ [8,17-21]:

1) **Диагностические мероприятия:** нет.

2) **Медикаментозное лечение:** лечение экстренно возникших осложнений:

- ДН2-3;
- СН2-3;
- острые кровотечения.

Смотрите протоколы по соответствующим нозологиям.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [8,17-21]:

1) **Диагностические критерии:**

Жалобы: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Анамнез: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: анемия, тромбоцитопения, снижение количества лейкоцитов, увеличение СОЭ, умеренная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз;
- общий анализ мочи: протеинурия, гематурия, повышенный уровень креатинина, мочевины;
- биохимический анализ крови: повышение мышечных ферментов – КФК, ЛДГ, АЛТ, СРБ, снижение комплементов (С3, С4), повышение иммуноглобулинов G и M;
- коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ.
- иммунологическое обследование: АНА, ЕНА, dsDNA, РФ, АССР, АНЦА, антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт, Тест Кумбса.

NB! Серологическим маркером заболевания является высокий титр АНФ с антителами к U1 – RNP [10]. Последующие измерения dsDNA, ЕНА, комплементы (С3, С4) повторять каждые 1-2 года, т.к. профиль антител может со временем меняться;

- анализ синовиальной жидкости при активном синовите: в синовиальной жидкости 5 000-20 000 лейкоцитов в 1 мкл, преобладают нейтрофилы.
- гистологическое исследование кожи: мукоидное и фибриноидное набухание,

гиалиноз, склероз и клеточные реакции кожи. В резко утолщённой дерме наблюдается разрастание грубой волокнистой фиброзной соединительной ткани. Коллагеновые волокна гипертрофированы и сливаются между собой; эластические волокна истончены и фрагментированы.

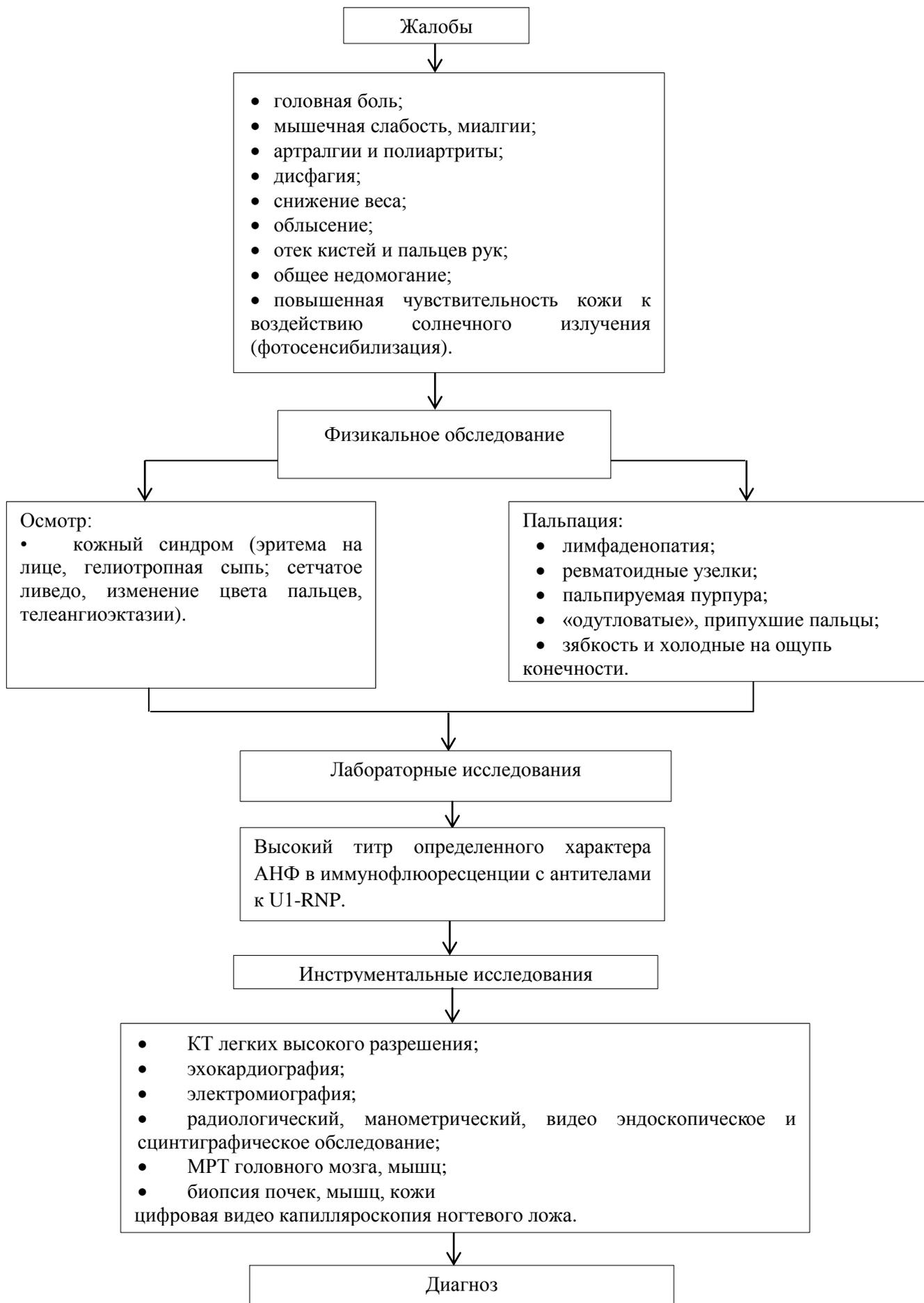
- гистологическое исследование мышц: некроз мышечных фибрилл 1-го и 2-го типов, фагоцитоз, миозит, фиброз, дегенерация, утрата поперечной исчерченности.
- иммуногенетическое обследование: обнаружение HLA – DR4;
- иммуноферментный анализ: ИФА на ВПГ, ИФА на HBSag, antiHCV;

Инструментальные исследования:

- обзорная рентгенография легких – нормальная/признаки утолщения плевры, фиброза и перикардита;
- МРТ – для диагностики миозита.
- КТ легких – с целью идентифицировать интерстициальную болезнь легких;
- эхокардиография – для выявления поражения клапанного и мышечного поражения сердца;
- электромиография – для выявления миопатического синдрома;
- ЭКГ – для обнаружения аритмии, нарушения проводимости и изменения ST-T;
- ФГДС – для выявления язвенных и сосудистых поражений слизистой желудочно – кишечного тракта;
- рентгенография пораженных суставов – для выявления эрозивно-деструктивных поражений суставов. Радиологический, манометрический, видео эндоскопический и сцинтиграфический обследование может выявить аномальное моторики пищевода;
- МРТ головного мозга без/с контрастированием – для выявления неврологических поражений головного мозга;
- биопсия почек – для исключения амилоидоза и гломерулярного поражения почек;
- цифровая видео капилляроскопия ногтевого ложа – для дифференциальной диагностики первичного и вторичного синдрома Рейно и ранней диагностики системной склеродермии (редукция сосудов, большие аваскулярные участки при единичных капиллярах или полном отсутствии расширенных капилляров) [11].

2) Диагностический алгоритм:

Схема – 2.



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, общий белок, электролиты крови, печеночные пробы, трансаминазы, КФК, ЛДГ, липидный спектр, СРБ, неоптерин, глюкоза, С3,С4, иммуноглобулинов G и M);
- Иммунологическое обследование: АНФ (Anti-U1-RNP, Anti-dsDNA, Anti-Smith, Anti-Scl70, Anticentromere, Anti-La/SSB, Anti-Jo1, Anti-Mi2, ЕНА, РФ, АССР, АНЦА
- Антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину, антитела к бета-2 гликопротеиду);
- Коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ, волчаночный антикоагулянт, фибринолитическая активность плазмы, протромбиновый индекс,
- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- ФГДС;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Рентгенография суставов;
- Биопсия кожно-мышечного лоскута;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Электромиография;
- Спирометрия;
- Цифровая видео капилляроскопия ногтевого ложа

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- МРТ мышц, головного мозга без/с контрастированием;
- УЗДГ сосудов конечностей и органов брюшной полости;
- КТ органов грудной клетки;
- ангиография сосудов;
- биопсия почек;
- иммуногенетическое обследование: обнаружение HLA – DR4;
- иммуноферментный анализ: ИФА на ВПГ, ИФА на HBSag, antiHCV;
- радиологическое, манометрическое, видеоэндоскопическое и сцинтиграфическое обследование.

5) Тактика лечения: лечение проводится с учетом индивидуальных проявлений болезни, с целью достижения клинико-лабораторной ремиссии, снижения риска обострений, предотвращения необратимого поражения жизненно важных органов, снижения риска развития побочных эффектов лекарственной терапии, увеличения продолжительности и качества жизни.

Немедикаментозное лечение:

- режим полупостельный, постельный в зависимости от тяжести;
- диета с достаточным содержанием белка и витаминов.

Медикаментозное лечение:

Этапы терапии:

- индукция ремиссии (3-6 месяцев);
- эскалационная терапия.

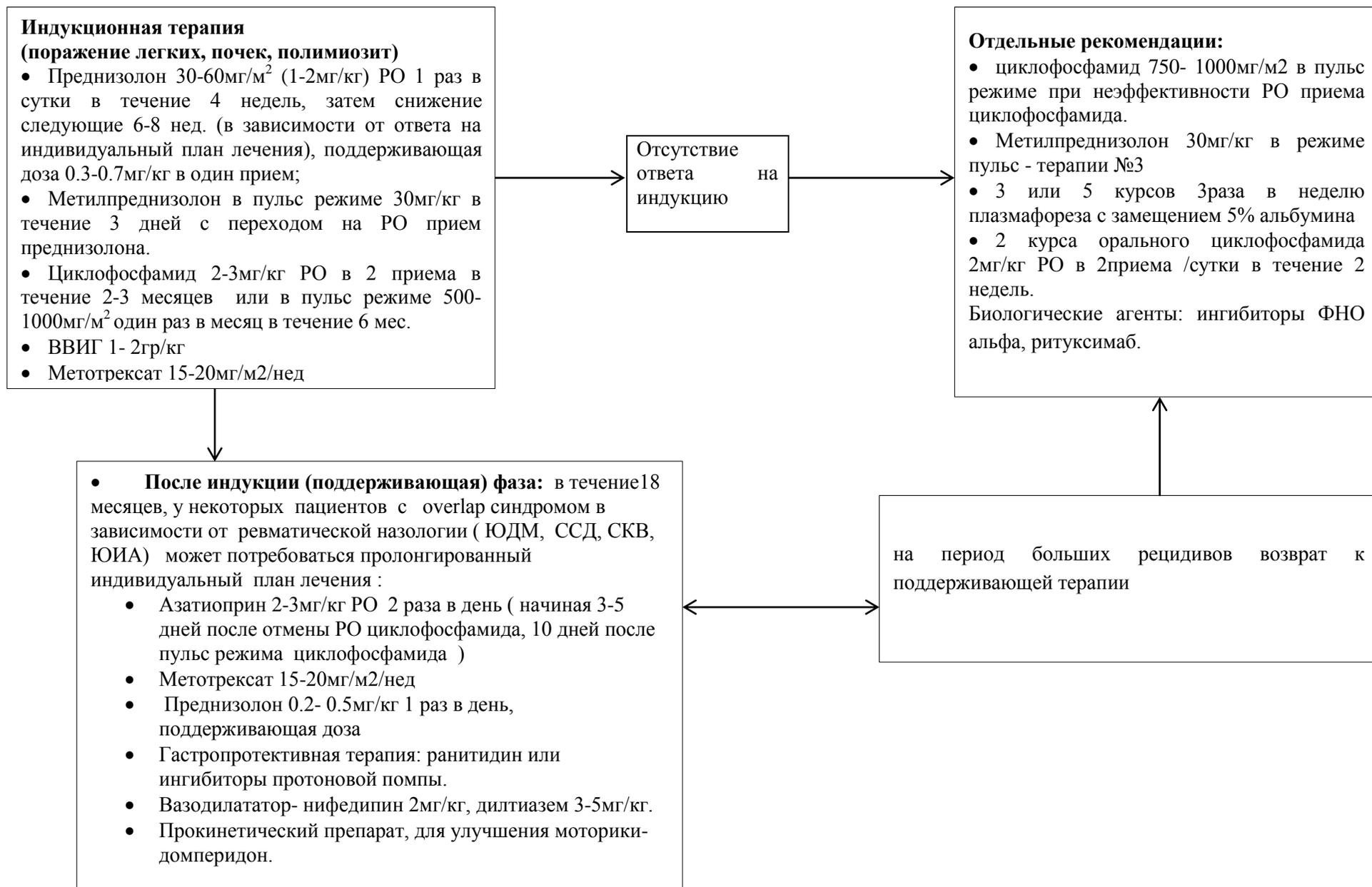
Рекомендации по лечению на стационарном уровне:

Таблица – 7.

№	Лечение в зависимости от органных поражений и осложнений	Уровень доказательности
1.	При артрите: <ul style="list-style-type: none"> • НПВС; • Метотрексат; • Гидроксихлорохин; • Кортикостероиды(системно); • Триамцинолон внутрисуставно; 	A/C
2.	Сыпь: <ul style="list-style-type: none"> • гидроксихлорохин; • местное лечение, включающее кортикостероиды и такролимус; 	C
3.	Феномен Рейно: <ul style="list-style-type: none"> • блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, дилтиазем); • блокаторы рецепторов ангиотензина 1; • внутриваенно аналоги эпопростенола (илопрост) могут быть использованы в тяжелых случаях дигитальной ишемии; 	C
4.	Миозиты <ul style="list-style-type: none"> • стероиды(системно); • азатиоприн; • метотрексат; • циклоспорин; • внутривенный иммуноглобулин; • циклофосфамид в режиме пульстерапии; • ритуксимаб; 	C
5.	Интерстициальная болезнь легких <ul style="list-style-type: none"> • стероиды (системно); • азатиоприн; • ММФ; • циклофосфамид (в режиме пульс терапии); • ритуксимаб; • этанерцепт лиофилизат 25 мг. 	C/A/A/A

Схема – 3.

Алгоритм лечения:



Малые рецидивы: высокие дозы орального преднизолона
Возвратные малые рецидивы:

- пульс терапия
- метилпреднизолона и/или переключать 2- линии поддерживающей терапии

Остановка лечения

- Обычно останавливать медленно около 6мес если нет рецидива в течении 12мес.
- Рекомендована отмена азатиоприна в течении 3 месяцев, следовать постепенному снижению преднизолона в последующие 3 месяца.

Рекомендована постепенная отмена метотрексата с интервалом 1раз в 2 нед в течении 3 месяцев.

Примечание:

1. 2-ая линия поддерживающих агентов
 - 1.ММФ
 - 2.Циклоспорин
2. Рекомендовать криоконсервацию спермы для всех лиц мужского пола пост – пубертатном периоде на терапии циклофосфомидом.
3. Мониторинг осложнений терапии
4. Осторожность при нейтропении на период снижения дозы преднизолона в поддерживающей фазе терапии.
5. Биологические агенты показаны избирательно, индивидуально, при отсутствии эффекта на стандартную индукцию (смотреть отдельные рекомендации).
6. Эпопростенол(простаглицлин) 1-20мг/кг/мин при синдроме Рейно.
7. При отсутствии эффекта от вазодилататоров - амлодипин.
8. Другие агенты с еще недоказанной эффективности в overlap синдроме: лефлуномид
9. Трансплантация костного мозга

Перечень основных лекарственных средств.

Глюкокортикоиды:

- метилпреднизолон 4мг, 16мг; 250 мг, 500мг, 1000 мг
- триамцинолон 40мг
- преднизолон 5 мг, 30 мг

Иммуносупрессивные лекарственные средства:

- циклоспорин 25 мг, 100 мг
- азатиоприн 50 мг
- циклофосфамид 50 мг; 500 мг, 1000 мг
- метотрексат 2,5 мг; 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Генно-инженерно-биологические препараты:

- ритуксимаб 500 мг

Ингибиторы ФНО альфа:

- адалимумаб 40 мг
- этанерцепт 25 мг

Внутривенный иммуноглобулин:

- иммуноглобулин человека нормальный 50мг, 100мг

Вазодилататоры, аналоги эпопростенола (илопрост)

- алпростадил 20 мг

Нестероидные противовоспалительные средства:

- диклофенак 25 мг, 50 мг
- напроксен 275 мг

Блокаторы кальциевых каналов

- нифедипин 10 мг
- дилтиазем 90 мг, 180мг

Детоксицирующие средства, включая антидоты:

- месна 400 мг

Перечень дополнительных медикаментов:

Антисекреторные препараты:

- омепразол 20 мг, 40 мг

Регулятор кальциево - фосфорного обмена:

- альфакальцидол 0,25мкг, 0.5мкг

Антиагреганты:

- ацетилсалициловая кислота 100 мг, 500 мг

Антибактериальные препараты:

- ко – тримоксазол 120мг, 480 мг

Противогрибковые препараты:

- миконазол 2.5мл

Перечень основных лекарственных средств:

Таблица – 8.

Название препарата	Форма выпуска, дозирование	Длительность курса лечения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды			
метилпреднизолон	в/в 250, 500-1000 мг; 1 раз в сутки;	3 дня	А
метилпреднизолон	4 мг, 16 мг. Внутрь по 4мг 2 раза в сутки	3-5 лет	А
преднизолон	внутри 5 мг 2 раза в сутки или в/в, в/м 30-180 мг 1 раз в сутки	3-5 лет	А
триамцинолон	в/суставно 20-40 мг	1раз в 4 мес в один сустав	А
Иммуносупрессивные лекарственные средства:			
циклоспорин А	внутри 25 мг, 50-100 мг 1-2 раза в сутки	3-5 лет	А
азатиоприн	внутри 50-100мг 1-2 раз в сутки	3-5 лет	В
циклофосфамид	500 мг, 1000 мг - по схеме в/в капельно	6 месяцев	В
метотрексат	7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг/нед 1 раз в неделю или 2,5-7,5 мг/нед 1 раз в неделю	3-5 лет	В
Анти В клеточная терапия			
ритуксимаб	в/в 500 мг - по схеме	длительно	В
Ингибиторы ФНО альфа			
адалимумаб	п/к 40мг- 0.8мл 24мг/м ² 1раз в 14 дней	длительно	В
этанерцепт	п/к 25мг 0.8мл/кг 1 раз в 7 дней	длительно	В
Внутривенный иммуноглобулин:			
иммуноглобулин человеческий нормальный	10% в/в 50мг 100мл по схеме	курсы по 3 дня по требованию	В
Вазодилатирующие препараты			
алпростадил	20 мг, в/в 1 раз в сутки	5-10 дней	С
Нестероидные противовоспалительные средства			
диклофенак натрия	50 мг. 1-2 раза/в сутки	курсы по 10-15 дней,	В

		по требованию	
напроксен	275-550 мг 2 раза в сутки	курсы по 10-15 дней, по требованию	В

Блокаторы кальциевых каналов

нифедипин	10 мг. По 2мг/кг в сутки.	курсы по 30 дней, по требованию	В
дилтиазем	90 мг, 180мг.	курсы по 30 дней, по требованию	В
амлодипин	по 0,3 мг/кг в сутки, не более 10 мг в сутки	курсы по 30 дней, по требованию	В

Детоксицирующие средства, включая антидоты:

месна	400 мг/м ² - по схеме в/в	6 месяцев, совместно с циклофосфамидом	В
-------	--------------------------------------	---	---

Перечень дополнительных медикаментов:

Таблица – 9.

Антисекреторные препараты:			
омепразол	внутри по 20-40 мг, 1-2 раза в сутки	длительно, на фоне приема НПВС и ГКС	А
Регулятор кальциево - фосфорного обмена:			
альфакальцидол	внутри по 0.25- 0.5мкг 1 раз в сутки.	длительно, на фоне приема ГКС	А
Антиагреганты:			
ацетилсалициловая кислота	внутри по 60- 80мг 1 раз в сутки.	30 дней, затем по требованию.	А
Антибактериальные препараты:			
ко - тримоксазол	внутри 120мг, 480 мг через день		С
Противогрибковые препараты:			
миконазол	2.5мл 4 раза	в день обработки полости рта	С

б) Показания для консультации специалистов:

- консультация стоматолога – при поражении слизистых ротовой полости;
- консультация дерматолога – при поражении кожи;
- консультация офтальмолога – при поражении глаз;
- консультация невропатолога – при выявлении неврологических симптомов;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении желудочно-кишечного тракта;
- консультация пульмонолога – при наличии признаков поражения легких;
- консультация кардиолога – при наличии признаков поражения сердца и признаков легочной гипертензии;
- консультация нефролога – при наличии признаков поражения почек;
- консультация гематолога – при наличии гематологических нарушений;
- консультация фтизиатра – для исключения туберкулезного процесса;
- консультация онколога – при подозрении онкологических заболеваний;
- консультация хирурга – для исключения острой хирургической патологии;

- консультация сосудистого хирурга – для исключения сосудистой патологии, острой хирургической патологии;
- консультация нейрохирурга – при подозрении объёмного процесса головного мозга;
- консультация эндокринолога – для определения показаний симпатэктомии;
- консультация физиотерапевта, эрготерапевта – для оказания реабилитации.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- Тяжелые поражения легких с ДН 2-3ст;

8) Индикаторы эффективности лечения:

- достижение минимальной степени активности;
- купирование симптомов осложнений.

9) Дальнейшее ведение: на амбулаторном уровне на основании карты мониторинга состояния (смотрите пункт 9, подпункт 9.7)

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

Anti-dsDNA	–	антитела к двухцепочечной ДНК
Anti-U1-RNP	–	антитела к U1 рибонуклеопротеину
HLA	–	человеческий лейкоцитарный антиген
Anti-Scl-70	–	антитела к топоизомеразе
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АНА (ANA)	–	антиядерные антитела
АНФ	–	антиядерный фактор
АНЦА (ANCA)	–	аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов
АТ	–	антитела
АЦЦП (АССР)	–	антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластическое время
ВПГ	–	вирус простого герпеса
ДМ	–	дерматомиозит
ДН	–	дыхательная недостаточность
ЕНА (ENA)	–	антитела к экстрагируемому ядерному антигену
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография

КФК	–	креатининфосфокиназа
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
ММФ	–	мофетила микофенолат
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НРИФ	–	непрямая реакция иммунофлюоресценции
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ОГК	–	органы грудной клетки
РФ	–	ревматоидный фактор
СЗСТ	–	системные заболевания соединительной ткани
СКВ	–	системная красная волчанка
СМП	–	скорая медицинская помощь
СН	–	сердечная недостаточность
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С - реактивный белок
СС	–	системная склеродермия.
ССД	–	системная склеродермия.
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭХОКГ	–	эхокардиография
ЮДМ	–	ювенильный дерматомиозит
ЮИА	–	ювенильный идиопатический артрит

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Асылбекова Майкеш Куантаевна – заведующая отделением ревматологии АО «Национальный научный центр материнства и детства», главный внештатный детский ревматолог МЗСР РК;
- 2) Мукушева Зауре Серикпаевна – врач ревматолог АО «Национальный научный центр материнства и детства».
- 3) Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии и интернатуры АО «Медицинский университет Астана».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

16. Список рецензентов: Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №2 АО «Медицинский университет Астана».

17. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

18. Список использованной литературы:

- 1) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972 Feb. 52(2):148-59. [Medline].
- 2) Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies.* 1987. 33-40.
- 3) Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies.* 1987. 41-7.
- 4) Mairesse N, Kahn MF, Appelboom T. Antibodies to the constitutive 73-kd heat shock protein: a new marker of mixed connective tissue disease?. *Am J Med.* 1993 Dec. 95(6):595-600. [Medline].
- 5) Nowicka-Sauer K, Czuszyńska Z, Majkiewicz M, Smolenska Z, Jarmoszewicz K, Olesinska M, et al. Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012 Mar 20. [Medline].
- 6) Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med.* 1997 Oct. 29(5):359-64. [Medline].
- 7) Tsai YY, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* 2009 Sep 16. [Medline].
- 8) Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012 Feb. 26(1):61-72. [Medline].
- 9) Sharp G. The origin of mixed connective tissue disease: a stimulus for autoimmune disease research. *Lupus.* 2009. 18(12):1031-2. [Medline].
- 10) Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children - When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010 Oct 20. 8:27. [Medline]. [Full Text].
- 11) Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Nov-Dec. 23(6):905-11. [Medline].
- 12) Knight A, Weiss P, Morales K, Gerdes M, Gutstein A, Vickery M, et al. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014. 12:42. [Medline]. [Full Text].
- 13) Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar. 25(2):240-5. [Medline].
- 14) Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford).* 2005 May. 44(5):656-61. [Medline].

- 15) Ito S, Nakamura T, Kurosawa R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M. Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease. *Clin Nephrol*. 2006 Sep. 66(3):160-5. [Medline].
- 16) Mier R, Ansell B, Hall MA, et al. Long term follow-up of children with mixed connective tissue disease. *Lupus*. 1996 Jun. 5(3):221-6. [Medline].
- 17) Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug. 31(3):483-96, vii. [Medline].
- 18) Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug. 31(3):483-96, vii. [Medline].
- 19) Singen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, et al. Mixed connective tissue disease in childhood. A clinical and serologic survey. *J Pediatr*. 1977 Jun. 90(6):893-900. [Medline].
- 20) Tiddens HA, van der Net JJ, de Graeff-Meeder ER, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr*. 1993 Feb. 122(2):191-7. [Medline].
- 21) Helen Foster., Paul A.Brogan, et.al. *Paediatric Rheumatology*. Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics 2012; P. 205-208.