

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества детских
гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению серповидноклеточной болезни
у детей

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А.

Оглавление

1.	Область применения.....	6
Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению серповидно-клеточной болезни (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при серповидно-клеточной болезни.....		
2.	Нормативные ссылки.....	6
3.	Общие положения.....	6
3.1	Группа разработчиков протокола	7
3.2.	Общие вопросы	7
3.3.	Клинические проявления.....	8
3.4.	Общие подходы (принципы) к диагностике СКБ	10
3.5.	Общие подходы (принципы) к терапии СКБ.....	10
3.6.	Общие подходы (принципы) к диагностике и терапии осложнений СКБ	13
3.6.1	Болевые кризы	13
3.6.2	Инфекция	5
3.6.3	Транзиторная красноклеточная аплазия.....	6
3.6.4	Поражение ЦНС.....	7
3.6.5	Поражения глаз.....	15
3.6.6	Сердечно-сосудистые осложнения	17
3.6.7	Легочные осложнения	19
3.6.8	Поражение печени и желчевыводящих путей.....	23
3.6.9	Окклюзия сосудов.....	27
	Острая секвестрация в селезенке	27
3.6.10	Поражение почек	28
3.6.11	Приапизм.....	32
3.6.12	Поражение костей и суставов	33
3.6.13	Трофические язвы нижних конечностей	34
3.7	Диспансерное наблюдение	35
3.8	Анестезия и хирургические вмешательства	40
3.9	Прогноз.....	41
3.10	Социальная и психологическая реабилитация	41
3.11	Выбор профессии.....	41
3.12	Отношение к рождению детей	42

3.13	Пренатальная диагностика и генетическое консультирование	44
4.	Требования протокола	44
4.1.	Модель пациента. Серповидноклеточная болезнь неосложненная	44
4.1.1.	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	46
4.1.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи	46
4.1.3	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	50
4.1.4.	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов	51
4.2.	Требования к лекарственной помощи стационарной	51
4.3.	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	52
4.4.	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом	52
4.5.	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	53
4.6.	Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента	53
5.	Графическое, схематическое и табличное представления протокола	54
6.	Мониторирование протокола	54
6.1.	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	54
6.2.	Принципы рандомизации	55
6.3.	Порядок оценки и документирования побочных аффектов и развития осложнений	55
6.4.	Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол	55
6.5.	Порядок включения и исключения пациентов из мониторинга	55
6.6.	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола	56
6.7.	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращения действия требований протокола	56
6.8.	Возможные исходы и их характеристика	56
6.9.	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества	57
6.10.	Сравнение результатов	57
6.11.	Порядок формирования отчета	57

Приложение А.....	58
(обязательное)	58
Приложение Б (справочно)	59
Алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациента с СКБ.	59
Приложение В (справочно)	61
Оценка интенсивности боли	61
Приложение Г	64
Форма карты пациента	64
Библиография.....	67

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)

Диагностика и лечение серповидноклеточной болезни **Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). General regulations.**

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению серповидно-клеточной болезни (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при серповидно-клеточной болезни.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2. Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034-2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться замененным (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3. Общие положения

Основной целью настоящего стандарта является унификация требований к качеству оказания медицинской помощи.

Задачами настоящего стандарта являются:

- определение алгоритма диагностики и последующей терапии пациентов с данным заболеванием;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

Протокол (синонимы: клиническое практическое руководство, clinical practice guideline, англ.) является документом, разрабатываемым с целью оптимизации медицинской помощи и поддержки принятия решений врачом, другим медицинским работником и пациентом в отношении медицинских вмешательств в определенных клинических ситуациях. Протокол определяет виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи гражданам при конкретных заболеваниях, синдроме или клинической ситуации.

Для обоснования положений протокола разработчики используют результаты научных исследований, организованных и проведенных в соответствии с современными принципами клинической эпидемиологии.

При включении в протокол конкретной медицинской технологии в нем указывают уровень убедительности доказательств целесообразности ее применения с учетом унифицированной шкалы оценки убедительности доказательств GRADE в соответствии с приложением А.

3.1 Группа разработчиков протокола

- Сметанина Наталия Сергеевна - доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

- Спиридонова Елена Александровна - доктор мед. наук, профессор кафедры анестезиологии–реаниматологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, ученый секретарь ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

- Цветаева Нина Валентиновна – кандидат медицинских наук, Главный научный сотрудник Отдела орфанных заболеваний Гематологического научного центра Минздрава России

Рецензирование и обсуждение содержания клинических рекомендаций гематологами осуществлялось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах в 2012-2014гг.

3.2. Общие вопросы

Серповидноклеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к

изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деоксиформе, нарушение сродства к кислороду). К СКБ относится серповидноклеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глютамин) и другие состояния, развившиеся вследствие сонаследования аномального HbS с другими поломками бета-глобинового гена, приводящими к количественному уменьшению нормального бета-глобина (бета-талассемия) (S- β -талассемия) или другому качественному нарушению бета-глобина (например, HbE, HbC, HbD_{Punjab}, HbO_{Arab}) (HbSE, HbSC, HbSD, HbSO, HbCC, HbCO, HbCD).

HbS полимеризуется в деоксиформе, теряя растворимость. Полимеризация гемоглобина зависит от концентрации HbS внутри эритроцитов, степени деоксигенации гемоглобина, pH и внутриклеточной концентрации HbF. Полимеры HbS взаимодействуют с эритроцитарной мембраной, меняя внешний вид эритроцитов на серповидные. Серповидные эритроциты окклюдзируют микроциркуляторное русло, приводя к повреждению сосуда, инфарктам органов, болевым кризам и другим симптомам, ассоциированным с СКБ.

При СКБ одновременно протекает два патологических процесса: гемолиз и вазо-окклюзия.

- Гемолиз приводит к анемии и функциональному дефициту оксида азота, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов, развитию пролиферативной эндотелиопатии и таких осложнений как легочная гипертензия, приапизм и инсульт.
- Вазо-окклюзия вызывает острую и хроническую ишемию тканей, что проявляется острой болью (болевым криз) и вызывает повреждение органов.

3.3. Клинические проявления

Клинические проявления СКБ весьма разнообразны и варьируют по степени тяжести. В раннем возрасте СКБ может презентировать внезапной смертью от пневмококкового сепсиса вследствие гипofункции селезенки или от острого секвестрационного криза в селезенке. Начало клинических проявлений – ранний детский возраст. В редких случаях легкого течения СКБ клинические проявления могут появиться позже. В таблице 1 представлены основные клинические проявления СКБ.

Таблица 1. Основные клинические проявления СКБ у детей и подростков.

Острые проявления	Хронические проявления
-------------------	------------------------

Бактериальный сепсис или менингит* Острый болевой криз (дактилит, костномышечная боль или боль в животе) Секвестрационный криз в селезенке* Апластический криз* Острый грудной синдром* Инсульт* Приапизм Гематурия, включая папиллярный некроз	Анемия Желтуха Спленомегалия Функциональная аспления Кардиомегалия и функциональные шумы Гипостенурия и энурез Протеинурия Холелитиаз Рестриктивное заболевание легких* Легочная гипертензия* Аваскулярный некроз Пролиферативная ретинопатия Трофические язвы нижних конечностей Посттрансфузионная перегрузка железом*
--	---

* Потенциальная причина смерти

Болевые эпизоды вследствие вазо-окклюзии наиболее частые проявления заболевания, при высокой интенсивности болей – основная причина обращения к врачу. Инсульт поражает 5-10% детей с СКБ, при МРТ исследовании головного мозга выявляется до 20% «немного» инсульта у пациентов до 20-летнего возраста, что приводит к когнитивным расстройствам и нарушениям психики. Острый грудной синдром может провоцироваться инфекцией, инфарктом легкого или этими двумя причинами и является одной из причин смертности при СКБ.

Тяжесть клинических проявлений существенно варьирует от тяжелой до отсутствия каких-либо проявлений СКБ. Причины этого до конца не изучены. Известно, что тяжесть клинических проявлений зависит от наличия или отсутствия особенностей в структуре других генов, которые могут участвовать в реализации патологических процессов связанных с вазо-окклюзией. Продукция HbF постоянна в течении жизни и известно, что она является основным предиктором тяжести СКБ. Сонаследование альфа-талассемии, также влияет на тяжесть клинических проявлений СКБ, однако данные противоречивы: эффект повышения гемоглобина с одной стороны, повышение вязкости с другой. Аваскулярный некроз и пролиферативная ретинопатия чаще встречаются у больных с сонаследованием альфа-талассемии, в то же время инсульты у таких больных встречаются крайне редко. В среднем влияния на продолжительность жизни сонаследование альфа-талассемии не оказывает.

В случае компаунд-гетерозиготности по HbS и другим структурным гемоглобинам – клинические проявления аналогичны HbSS, однако меньшей степени тяжести.

3.4. Общие подходы (принципы) к диагностике СКБ

Диагноз СКБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (уровень убедительности доказательства **A-B**).

Методы лабораторной диагностики СКБ:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов;
2. биохимический тест на серповидность электрофорез гемоглобина, изоэлектрофокусировка гемоглобина, капиллярный электрофорез гемоглобина, ВЭЖХ (методы расположены по возрастанию эффективности выявления аномального гемоглобина);
3. ДНК-исследование глобиновых генов (ПЦР с последующим рестрикционным анализом, секвенирование, аллель-специфическая амплификация для выявления делеционной альфа-талассемии).

3.5. Общие подходы (принципы) к терапии СКБ

Фармакологическая стимуляция синтеза HbF (уровень убедительности доказательства **A**)

Для фармакологической стимуляции синтеза HbF используется много препаратов, наиболее изучен гидроксикарбамид. Его постоянный длительный прием обеспечивает у 90% больных существенное повышение содержания HbF, достаточное для существенного улучшения течения СКБ. Рекомендуемый дозовый режим – 15–35 мг/кг/сут (округляя в большую сторону до целой капсулы) ежедневно постоянно; терапия может быть начата у детей старше 2-х лет при наличии тяжелых болевых кризов, требующих госпитализации 3 и более раз в год, 2 или более эпизода острого грудного синдрома (уровень убедительности доказательства **A**). Необходимо контролировать общий анализ крови с подсчетом числа ретикулоцитов (Hb, MCV, WBC, PLT, ретикулоциты), %HbF, биохимический анализ крови (общий билирубин, креатинин, мочевины, ЛДГ) каждые 3-6 месяцев.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (уровень убедительности доказательства **B**)

Показано, что после родственной HLA-совместимой ТГСК выживаемость без возврата СКБ составляет 80-92%, смертность, в основном от РТПХ, составляет 5-10%. ТГСК целесообразно провести в случае наличия родственного HLA-совместимого донора, возраст до 18 лет; наличие одного из осложнений - инсульт (или МРТ признаки инсульта без клинических проявлений), церебральная васкулопатия со снижением когнитивной функции, тяжелый или повторный острый грудной синдром, хроническая дыхательная

недостаточность 1-2 ст., 3 и более болевых (вазо-окклюзивных) криза, требовавших госпитализации.

ТГСК не рекомендуется в случаях если:

- донор является больным гемоглобинопатией;
- у реципиента индекс Карновского <70%, портальный фиброз средней или выраженной степени, нарушение клубочковой функции почек средней и тяжелой степени тяжести, выраженное нарушение интеллекта, множественный эпифизарный аваскулярный некроз, хроническая дыхательная недостаточность 3-4 ст., кардиомиопатия, ВИЧ инфекция.

Трансфузионная терапия

Трансфузии эритроцитной массы – эффективный метод лечения острых, потенциально летальных случаев анемии и тяжелых вазо-окклюзивных кризов. Режим трансфузий зависит от лечебного плана и осложнений, приведших к началу трансфузионной терапии.

1. Простая малообъемная трансфузия эритроцитной массы (<7 мл эр.массы/кг, целевой Hb 100-110 г/л) показана при (уровень убедительности доказательства A):

- острый грудной синдром;
- нарушение функции любого органа;
- сиквестрация в селезенке или печени;
- сепсис или малярия;
- рефрактерный болевой вазо-окклюзивный криз;
- острая анемия с клиническими проявлениями анемического синдрома;
- предоперационная подготовка.

2. Обменная трансфузия (уровень убедительности доказательства A) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130 г/л) показана при:

- инсульт;
- недавняя полная потеря слуха;
- тромбоз центральной артерии сетчатки;
- подготовка к обширным хирургическим вмешательствам (грудная клетка, сердце, глаза и т.п.);
- острый рефрактерный приописм.

3. Хронические регулярные трансфузии (уровень убедительности доказательства A) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130 г/л) показана при:

- церебральная васкулопатия;
- повторный тяжелый острый грудной синдром и/или тяжелый болевой (вазоокклюзивный) криз;
- хроническая органная недостаточность: почки, сердце, легкие, печень;

- легочная гипертензия;
- тяжелая задержка роста;
- 3-й триместр беременности;
- психоз;
- тяжелая хроническая анемия не отвечающая на терапию гидроксикарбамидом.

В 18% случаев трансфузии у больных СКБ осложняются аллоиммунизацией, для снижения риска развития необходимо трансфузировать эритроцитную массу совместимую по группе крови, резус-фактору и Kell-антигену. Частота развития отсроченных гемолитических посттрансфузионных реакций (синдром гипергемолиза) у пациентов с СКБ составляет 4-22%, что существенно выше, чем при других заболеваниях. При развитии синдрома гипергемолиза в некоторых случаях аллоантител обнаружить не удастся. В лечении синдрома гипергемолиза рекомендуется использовать пульс-терапию метилпреднизолоном (5-10 мг/кг/сут в течение 3-5 дней) в сочетании с ВВИГ в курсовой дозе 0,4-1,0 г/кг/сут (уровень убедительности доказательства С).

Хелаторная терапия

Трансфузионная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800-1000 мкг/л (уровень убедительности доказательства А). Начало хелаторной терапии после 10-15 трансфузий эритроцитной массы при ферритине сыворотке не менее 1000 мкг/л, отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотки 600 мкг/л. Хелаторы: деферазирокс (начальная доза 30 мг/кг/сут per os ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки), дефероксамин (начальная доза 40 мг/кг/сут подкожно 5 дней в неделю в виде длительной инфузии (8-12 часов), при необходимости интенсивной хелации – 100 мг/кг/сут непрерывно внутривенно капельно в течение 7-10 дней (уровень убедительности доказательства А). Для интенсификации хелаторной терапии используется комбинация деферазирока (30 мг/кг/сут per os ежедневно) в сочетании с дефероксамином (40-50 мг/кг/сут подкожно ежедневно в течение 8-12 часов) (уровень убедительности доказательства С).

3.6. Общие подходы (принципы) к диагностике и терапии осложнений СКБ

3.6.1 Болевые кризы

Боль при СКБ можно подразделить на острую и хроническую. Состояния, ассоциированные с болевыми кризами представлены в таблице 2. Наиболее часто при СКБ встречается острая боль, ее начало без каких-либо предвестников, продолжительность ее ограничена: от нескольких часов до нескольких дней, интенсивность боли существенно варьирует от умеренной до невыносимой, боль может возвращаться, локализация боли может варьировать. Хроническая боль – боль, продолжающаяся 3-6 месяцев и более, трудно дифференцируемая от часто повторяющейся острой боли (например, боль при поражении костей), может быть изнурительной, как физически, так и психологически. Участие ощущений, эмоций, памяти и восприятия создают дополнительные проблемы в ее купировании. Часто острая боль может накладываться на хроническую, а частые приступы острой боли могут напоминать хроническую боль. Нейропатическая боль недостаточно охарактеризована при СКБ, она возникает в результате инфарктов нервных структур, сдавления, действия эндотоксинов и/или перегрузки железом.

Таблица 2. Острая и хроническая боль и осложнения СКБ

Синдром острой боли	Синдром хронической боли
Острый грудной синдром (ОГС)	Артрит
Холецистит	Артропатия
Синдром рук-ног	Асептический (аваскулярный) некроз
Болевые кризы	Трофические язвы нижних конечностей
Приапизм	Компрессионный перелом позвонка
Синдром правого верхнего квадранта	
Сиквестрация в селезенке	

В оценке интенсивности боли необходимо учитывать возраст пациента, уровень его психического развития, функциональный статус, когнитивную функцию, эмоциональное состояние. Все эти факторы должны также учитываться при выборе терапии. Купирование боли должно быть быстрым и максимально эффективным.

Боль – субъективна, поэтому необходимо использовать валидные методы ее оценки, соотносить ее с клиническими и лабораторными данными.

В купировании боли большую роль играют образование родителей и пациента в области патологии СКБ и причин развития боли. Очень важно для купирования тяжелых эпизодов боли наличие дневных стационаров в зоне досягаемости для больных, что снижает количество и продолжительность госпитализаций в круглосуточный стационар.

Необходимо избегать факторов, провоцирующих болевые кризы, таких как: воздействие низкой температуры (охлаждение), воздействие высокой температурой (перегрев), длительная интенсивная физическая нагрузка, дегидратация, подъем на высоту более 1500 м над уровнем моря, табакокурение, употребление алкогольных напитков (уровень убедительности доказательства С).

Использование немедикаментозных способов купирования боли (согревающий массаж, теплый/горячий душ или ванна, рефлексотерапия, отвлекающие мероприятия (игры, в т.ч. компьютерные, видео; TV) (уровень убедительности доказательства С).

Алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациентов с СКБ представлен в **Приложении Б**.

Для оценки интенсивности боли у детей целесообразно использовать шкалу «Лицо боли» (**Приложение В.1**) и визуальную аналоговую шкалу (**Приложение В.2 и В.3**) или другие мультимерные шкалы для острой или хронической боли. Ведение дневника пациента также помогает в оценке боли дома.

Для купирования боли легкой и средней интенсивности необходимо использовать парацетамол или ибупрофен, при более интенсивной боли используют комбинированные препараты содержащие также кодеина фосфат (уровень убедительности доказательства В). Необходимо помнить, что около 20% людей не имеют фермента, необходимого для конвертации кодеина в морфин, в этом случае для купирования интенсивной боли необходима госпитализация в стационар. В некоторых случаях (около 10% случаев) взрослым пациентам требуются наркотические обезболивающие препараты (опиоиды), что требует строгого контроля дозы и кратности приема (уровень убедительности доказательства В).

При тяжелой боли пациент должен обратиться за неотложной помощью (дневной стационар, отделение неотложной помощи поликлиники), что позволяет быстро и интенсивно купировать болевой эпизод.

Мероприятия по купированию боли в дневном стационаре (отделении неотложной помощи и т.п.):

- инфузионная терапия; общий объем жидкости не должен превышать 1,5 объемов физиологической потребности (включая объемы для инфузии препаратов), начинать инфузию необходимо с 5% раствора декстрозы + физиологический раствор + 20 мг-экв KCl/л (рассчитывается по показателям биохимического анализа крови);
- выяснение причины боли и ее осложнений;
- быстрая оценка интенсивности боли с использованием шкал.

Экстренная помощь при острой боли

Пациент, обратившийся с острой болью в отделение неотложной помощи или пришел на прием врача, обычно исчерпал все варианты ее купирования на дому. Неэффективность домашней или амбулаторной терапии свидетельствует о необходимости парентеральных препаратов, в том числе сильных опиоидов, например, морфина (уровень убедительности доказательства **В**). Если пациент длительно получает опиоидную терапию в домашних условиях, то у него может развиться толерантность, и новый эпизод боли можно купировать с помощью других опиоидных препаратов или более высокой дозой того же препарата, если это единственный препарат, переносимый пациентом (уровень убедительности доказательства **В**).

В целом, лекарственные препараты и нагрузочные дозы должны быть выбраны после оценки текущего состояния пациента и рассмотрения истории болезни пациента, в том числе:

- обычных препаратов, дозировки и побочных эффектов во время острой боли;
- эффективные методы лечения в домашних условиях;
- медицинские препараты, принимаемые с начала нынешнего эпизода боли.

Для пациентов с СКБ с рецидивирующей болью, лучшая начальная доза опиоидов при тяжелой боли та, что обеспечила адекватное обезболивание в предыдущий раз. В некоторых случаях можно предпочесть нагрузочную дозу парентерального морфина, как правило, она эквивалентна 5-10 мг (0,1-0,15 мг/кг для детей), в зависимости от интенсивности боли, весовых показателей пациента, предыдущих приемов опиоидов. Минимальная доза 2,5-5 мг (0,05-0,1 мг/кг для детей) может быть добавлена позже.

Избегать внутримышечного введения препаратов, т.к. скорость всасывания препарата непредсказуема и создает дополнительную боль и дистресс, особенно для детей.

Для тяжелой боли должен использоваться только внутривенный путь введения, в случае отсутствия (затрудненного) венозного доступа многие опиоиды можно вводить подкожно болюсно, в виде медленной инфузии или с использованием специальных портативных инфузоматов для пациентов.

Пациенты, которые получают агонисты опиоидных рецепторов, не должны получать комбинации агонистов-антагонистов (например, пентазоин, налбуфин, буторфанол), так как это может спровоцировать синдром отмены.

Постоянное мониторирование интенсивности болевого синдрома

Оценка боли перед фармакологическим вмешательством, на пике эффекта препарата, и через определенные промежутки времени, пока адекватность и продолжительность эффекта анальгезии не будет достигнуто. Необходимо определить шкалы, которые будут использоваться при определении ответа на терапию. Например, по шкале от 0 до 4 (0 = нет, 1 = слабый, 2 = умеренный, 3 =

хороший, и 4 = полной), обезболивание может быть определено как 2 балла или больше, а интенсивность боли сокращения по меньшей мере, 50-60% от верхнего оценки шкалы боли. Оценка ответа на терапию через 15-30 минут после каждой дозы путем оценки интенсивности боли, эффективности обезболивания, настроения и степени седации пациента. Частота оценки выраженности и интенсивности боли зависит от пути введения препарата. В медицинской документации необходимо отражать оценку и переоценку боли, а также другие жизненно важные показатели пациента, что позволит оценивать эффективность лечения в любой отрезок времени.

Индивидуальный подбор дозы анальгетика (титрование обезболивания) (уровень убедительности доказательства **В-С**)

Повторяющийся, пожизненный характер боли при СКБ должен учитываться при купировании острых приступов боли, что позволит боль сделать терпимой и побочные эффекты свести к минимуму.

Лекарственные препараты могут комбинироваться для повышения эффективности и безопасности. Противовоспалительные препараты, ацетаминофен, антигистаминные препараты и другие адъювантные препараты могут быть использованы с опиоидами. Необходимо контролировать побочные эффекты такие, как угнетение дыхания, и в случае их проявления начать их лечение.

Если у пациента есть боль между дозами, нужно уменьшить интервалы или увеличить дозу. Для пациентов, получающих большие дозы опиоидов, необходимо использовать альтернативный подход, который заключается в замене препарата на другой опиоид с одновременным снижением до половины эквивалентной дозы и повторить титрования до полного обезболивания.

Изменение пути введения или режима введения препарата, если боль плохо контролируется болюсными инъекциями, или требуются частые введения для контроля боли.

Решение об использовании спинальной или эпидуральной анальгезии принимается совместно с анестезиологом индивидуально для каждого больного. Была показана эффективность эпидуральной анестезии или ее комбинация с фентанилом в купировании острых рефратерных болевых кризов при СКБ (уровень убедительности доказательства **С**).

Боль средней и высокой интенсивности купируется опиоидами с/без сочетанием с НПВП или адъювантными препаратами (уровень убедительности доказательства **В**). Дозовый режим представлен в таблицах 3-4. Кодеин-эквивалентные опиоиды такие, как оксикодон, гидрокодон, используются при средней интенсивности боли. Если опиоиды назначаются впервые при сильной боли необходимо использовать морфина сульфат или гидроморфон. Другие морфинэквивалентные опиоиды – оксиморфон, леворфанол, метеридин, фентанил и метадон.

Выбор опиоидных препаратов зависит от типа боли, обезболивающего анамнеза, интенсивности боли, пути введения, стоимости, наличия в данном лечебном учреждении (аптеке), комфортных условий анальгезии и предпочтений пациента. Предпочтения пациентов не следует игнорировать, поскольку вполне вероятно, что индивидуальные различия в метаболизме лекарств объясняют различия в побочных эффектах или в анальгетической дозе. Рецидивирующий характер боли при СКБ часто позволяет пациенту испытать несколько вариантов лечения, и узнать, какой режим обеспечивает предсказуемое облегчение боли.

Препараты и рекомендуемые дозы (см. также табл. 4)

Морфина гидрохлорид назначают внутрь, вводят подкожно и перидурально. Дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния больного. Обычные дозы для взрослых внутрь - 0,01-0,02 г на прием, под кожу - по 1 мл 1% раствора. Перидурально вводят по 0,2-0,5 мл 1% раствора морфина гидрохлорида в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Обезболивающее действие развивается через 10-15 минут, достигает максимума через 1-2 часа и сохраняется в течение 8-12 и более часов. Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая 0,02 г, суточная 0,05 г.

Детям с момента рождения до 2-х лет морфин гидрохлорид назначают внутрь и парентерально в дозах от 50 до 200 мкг/кг массы тела на прием (0,05-0,2 мг/кг). Подкожно 100-200 мкг/кг массы (0,1-0,2 мг/кг) при необходимости каждые 4-6 часов, так, чтобы суммарная доза не превышала 15 мг. Внутривенно вводят очень медленно 50-100 мкг/кг массы тела (0,05-0,1 мг/кг) при постоянной внутривенной инфузии морфина 10-15 мкг/кг/час (0,01-0,015 мг/кг/час). Общая суммарная доза не должна превышать 15 мг. Для эпидурального введения используются дозы морфина гидрохлорида 0,05-0,1 мг/кг массы тела, растворяемые в 2-4 мл изотонического раствора хлорида натрия. Обезболивание развивается через 15-20 минут и достигает максимума через 1 час, продолжительность обезболивания составляет 12 и более часов.

Таблица 3. Дозовый режим неопиоидных анальгетиков.

Препарат	Доза для взрослых и детей с массой тела >50 кг	Доза для детей с массой тела <50 кг	Комментарий
Ацетаминофен (парацетамол)	650-1000 мг каждые 4 часа	10-15 мг/кг/каждые 4 часа - внутрь 15-20 мг/кг каждые 4 часа – ректально	Достаточное питье, с осторожностью при заболеваниях печени

НПВП			С осторожностью при почечной и сердечной недостаточности
Аспирин	650-1000 мг каждые 4 часа	10-15 мг/кг/каждые 4 часа - внутрь 15-20 мг/кг каждые 4 часа – ректально	Небезопасно у детей с лихорадкой, ингибирует агрегацию тромбоцитов
Ибупрофен	400-600 мг каждые 6-8 часов	10 мг/кг каждые 6-8 часов	
Напроксен	500 мг начально, затем 250 мг каждые 6-8 часов	10-20 мг/кг/сут в 2-3 приема	
Натрия напроксен	550 мг начально, затем 275 мг каждые 6-8 часов	10-20 мг/кг/сут в 2-3 приема	
Холин магния трисалицилат	1000-1500 мг каждые 12 часов	Не используется	Минимально ингибирует агрегацию тромбоцитов
Диклофенак калия	50 мг каждые 8 часов		Максимально 200 мг в первый день, далее 150 мг/сут
Дифунизал	1000 мг начально, затем 500 мг каждые 12 часов		
Этодолак	200-400 мг каждые 6-8 часов		Максимально 300 мг/сут
Флурбипрофен	50-100 мг каждые 8-12 часов		
Фенопрофен	200 мг каждые 4-6 часов		

Кетопрофен	25-50 мг каждые 6-8 часов		Максимально 75 мг/сут
Кетолорак трометамин	10 мг внутрь каждые 6-8 часов		Не дольше 5 суток
Магния салсалат	650 мг каждые 4 часа		
Меклофенат натрия	50 мг каждые 4-6 часов		Максимально 400 мг/сут
Мефенаминовая кислота	250 мг каждые 6 часов		Максимально 7 суток
Пироксикам	20 мг каждые 24 часа		
Салсалат	500 мг каждые 6 часов		
Сулиндак	200 мг каждые 12 часов		
Кеторолак трометамин (парентеральный)	30-60 мг начально, затем 15-30 мг каждые 6-8 часов	0,5 мг/кг в/м или в/в каждые 6 часов до 72 часов; 1,0 мг/кг в/м или в/в каждые 6 часов 24-48 часов	Максимальная суточная доза 120 мг, не дольше 5 суток

Таблица 4. Дозовые эквиваленты и начальные дозы для анальгезии опиоидами у пациентов, ранее не получавших опиоды (лечение проводится только в условиях стационара).

Опиоидный агонист	Действующий агент	Рекомендуемая начальная доза для пациентов с массой тела >50 кг		Рекомендуемая начальная доза для пациентов (взрослых и детей) с массой тела <50 кг		Комментарий
		Внутрь	Парентерально	Внутрь	Парентерально	
Морфин	М6Г и МЗГ	90 мг каждые 12 ч	10 мг каждые 4 часа	0,3 мг/кг каждые 3-4 ч	0,3 мг/кг каждые 3-4 ч Крайне осторожно у детей до 2-х лет. Интервал между введениями - 12 часов. Уменьшение интервала – только для крайне тяжелых больных.	Есть в ректальных свечах
Кодеин	Морфин	60 мг каждые 4 ч или 0,5 мг/кг каждые	60 мг каждые 2 ч	0,5 мг/кг каждые 4-6 ч.	Не используется	

		4-6 ч.				
Гидрокодон	Гидроморфин	5-10 мг каждые 6 часов	Не используется	0,2 мг/кг каждые 3-4 ч	Не используется	У детей с осторожностью
Оксикодон	Оксиморфин	5-10 мг каждые 4-6 ч	Не используется	0,2 мг/кг каждые 3-4 ч	Не используется	У детей с осторожностью
Меперидин	Нормеперидин	Не рекомендуется	100 мг каждые 3 ч	Не рекомендуется	0,75 мг/кг каждые 2-3 ч	У детей с осторожностью
Гидроморфон	Тот же	1 мг каждые 3-4 ч	1,5 мг каждые 3-4 ч, не более 4 мг каждые 4-6 часов	0,06 мг/кг каждые 3-4 ч, но не более 500 мкг каждые 3-4 ч для детей 6- 12 лет; 1 мг каждые 3-4 ч для детей >12 лет и взрослых	0,015 мг/кг каждые 3-4 ч	Есть в ректальных свечах. Возможно использование только у детей старше 6 лет

Метадон	Тот же	20 мг каждые 6-8 ч	10 мг каждые 6-8 ч	0,2 мг/кг каждые 6-8 ч	0,1 мг/кг каждые 6-8 ч	Может накапливаться при повторных введениях, использование у детей только в крайних случаях
Леворфанол	Тот же	4 мг каждые 6-8 ч	2 мг каждые 6-8 ч	0,04 мг/кг каждые 6-8 ч	0,02 мг/кг каждые 6-8 ч	Нельзя использовать у детей
Оксиморфон	Тот же	Нет	1 мг каждые 3-4 ч	Нет	Не рекомендуется	Есть в ректальных свечах; нельзя использовать у детей

Детям старше 2-х лет морфина гидрохлорид назначают внутрь и парентерально в дозах 50-200 мкг/кг (0,05-0,2 мг/кг), суммарная суточная доза не должна превышать 1,5 мг/кг массы тела. Подкожно 100-200 мкг/кг массы (0,1-0,2 мг/кг) при необходимости каждые 4-6 часов, так, чтобы суммарная доза не превышала 1,5 мг/кг массы тела. Внутривенно вводят очень медленно 50-200 мкг/кг массы тела (0,05-0,2 мг/кг) при постоянной внутривенной инфузии морфина 20-50 мкг/кг/час (0,02-0,05 мг/кг/час). Общая суммарная доза не должна превышать 50 мг. Для эпидурального введения используются дозы морфина гидрохлорида 0,05-0,1 мг/кг массы тела, растворимые в 4-10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Обезболивание развивается через 15-20 минут и достигает максимума через 1 час, продолжительность обезболивания составляет 12 и более часов.

У больных пожилого возраста, при общем истощении, при заболеваниях печени и почек, недостаточности коркового слоя надпочечников морфин применяют с осторожностью. Под тщательным наблюдением и в уменьшенных дозах следует применять морфин на фоне действия средств для наркоза, снотворных препаратов, анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков во избежание чрезмерного угнетения центральной нервной системы и подавления активности дыхательного центра.

Морфина гидрохлорид не следует комбинировать с наркотическими анальгетиками из группы парциальных агонистов (бупренорфин) и агонистов-антагонистов (налбуфин, буторфанол, трамадол) опиоидных рецепторов из-за опасности ослабления анальгезии и возможности провоцирования синдрома отмены у больных с зависимостью к опиоидам. Обезболивающее действие и нежелательные эффекты опиоидных агонистов (промедола, фентанила) в терапевтическом диапазоне доз суммируется с эффектами морфина.

Тримеперидина гидрохлорид (Промедол) назначают внутрь, подкожно, внутримышечно и, в экстренных случаях, внутривенно. Взрослым на прием - 0,025-0,05 г, под кожу и внутримышечно - от 0,01 до 0,04 г (от 1 мл 1% раствора до 2 мл 2% раствора). При болях, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры (печеночная, почечная, кишечная колики) Промедол следует комбинировать с атропиноподобными и спазмолитическими средствами при тщательном контроле за состоянием больного. Обезболивание родов проводится подкожным или внутримышечным введением препарата в дозах 0,02-0,04 г при раскрытии зева на 3-4 см и при удовлетворительном состоянии плода. Анальгетик оказывает спазмолитическое действие на шейку матки, ускоряя ее раскрытие. Последнюю дозу препарата вводят за 30-60 минут до родоразрешения во избежание наркотической депрессии плода и новорожденного. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,05 г, суточная 0,2 г; парентерально: разовая 0,04 г, суточная 0,16 г.

Детям с момента рождения Промедол вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно в дозе 0,05-0,25 мг/кг; детям старше 2 лет вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно в дозе 0,1-0,5 мг/кг. Для обезболивания повторное введение Промедола рекомендуется использовать через 4-6 часов. Для постоянной внутривенной инфузии Промедол вводят в дозе 10-50 мкг/кг/час (0,01-0,05 мг/кг/час). Для эпидурального введения Промедол (0,010,015 мг/кг массы тела) разводят в 2-4 мл изотонического раствора натрия хлорида. После введения Промедола обезболивание развивается через 15-20 минут и достигает максимума через 40 минут, продолжительность обезболивания составляет 8 и более часов.

Промедол следует применять с осторожностью на фоне действия средств для наркоза, снотворных препаратов и нейролептиков во избежание чрезмерного угнетения центральной нервной системы и подавления активности дыхательного центра. Не следует комбинировать Промедол с наркотическими анальгетиками из группы парциальных агонистов (бупренорфин) и агонистов-антагонистов (налбуфин, буторфанол, трамадол) опиоидных рецепторов из-за опасности ослабления анальгезии и возможности провоцирования синдрома отмены у зависимых к морфиноподобным средствам больных. Обезболивающее действие и нежелательные эффекты опиоидных агонистов (морфина, фентанила) и терапевтическом диапазоне доз суммируются с эффектом Промедола.

Трамадола гидрохлорид противопоказан в детском возрасте до 1 года. Детям в возрасте от 1 до 14 лет дозу устанавливают из расчета 1-2 мг/кг. Трамадол в виде лекарственных форм пролонгированного действия не следует применять у детей в возрасте младше 14 лет. Взрослым и детям старше 14 лет разовая доза Трамадола при приеме внутрь - 50 мг, ректально - 100 мг, внутривенно медленно или внутримышечно - 50-100 мг. Если при парентеральном введении эффективность недостаточна, то через 20-30 мин возможен прием внутрь в дозе 50 мг. Длительность лечения определяется индивидуально. Максимальная доза: взрослым и детям старше 14 лет независимо от способа введения - 400 мг/сут.

Фентанил может быть использован парентерально. Кроме того, фентанил имеет трансдермальную лекарственную форму, которая обеспечивает продолжительный (48-72 час) непрерывный обезболивающий эффект. Дозу фентанила подбирают индивидуально. Пациентам, ранее не принимавшим опиаты, начальная доза 2-7,5 мкг/кг/ч; при использовании дозы более 300 мкг/ч необходимы дополнительные или альтернативные способы введения. При использовании фентанила, также как и других наркотических анальгетиков, может отмечаться гиповентиляция и угнетение дыхания.

Длительная терапия опиоидами. Для пациентов с продолжительной (в течение нескольких дней) болью или

нуждающихся в хронической опиоидной терапии используются опиоиды с замедленным высвобождением или длительного периода полувыведения, которые обеспечивают более постоянное обезболивание. Короткого действия опиоиды используются в начале лечения для создания нагрузочной («спасительной») дозы при очень сильной боли, или пока препарат замедленного высвобождения не достигнет устойчивого эффекта. В таких ситуациях необходимо назначение адъювантного препарата для управления предсказуемыми побочными эффектами: зуд, тошнота, седативный эффект и запор. При длительной терапии может развиваться устойчивость или физическая зависимость, что не следует путать с опиоидной психологической зависимостью (наркоманией). При отмене опиоидов доза должна медленно снижаться в связи с риском развития синдрома отмены.

Побочные эффекты опиоидов. Седация обычно предшествует одному из самых страшных побочных эффектов опиоидов угнетению дыхания. К счастью, толерантность к этому побочному эффекту развивается быстрее, чем к обезболивающему действию, тем не менее, медсестры должны следить за уровнем седации когда пациенты находятся в группе риска. Если седация сохраняется и после быстрого вмешательства, то необходимо мониторировать пульсоксиметрию, апноэ и газы крови.

Тошнота и рвота могут быть купированы назначением противорвотных средств, таких как компазин, метохлорпропамид или гидроксизин. Зуд можно лечить с помощью гидроксизина или дифенгидрамина; использование меньших доз, но более часто, может быть более эффективным и с менее выраженным угнетением ЦНС, чем больших доз, вводимых редко. Зуд нельзя рассматривать как аллергию к опиоидам. Если опиоиды назначаются для длительного использования дома, пациенты также должны принимать слабительные ежедневно, чтобы предотвратить запор.

Адъювантная терапия (уровень убедительности доказательства C). Адъювантные препараты используются для усиления анальгезирующего эффекта опиоидов, снижения их побочных эффектов или для купирования ассоциированных симптомов, например, беспокойство. Контролируемых исследований адъювантных препаратов при СКБ не проводилось, рекомендации по их использованию взяты из рекомендаций по купированию боли, вызванной другими причинами.

Седативные препараты и анксиолитики могут быть назначены для уменьшения беспокойства, связанного с СКБ при условии, что боль находится под контролем. При самостоятельном их использовании может маскироваться поведенческая реакция на боль без обезболивающего облегчения. Если они сочетаются с сильнодействующими опиоидами, необходимо соблюдать

осторожность, чтобы избежать чрезмерного седативного эффекта. Много страданий и беспокойства у пациентов связано с непредсказуемыми перерывами нормального образа жизни и неопределенной продолжительностью боли, некоторые симптомы могут быть уменьшены при последовательном плане лечения.

Антидепрессанты, антиконвульсанты и клонидин могут быть использованы для нейропатической боли, а антигистаминные препараты могут противодействовать высвобождению гистамина тучными клетками вследствие опиоидов.

Трансфузионная терапия (уровень убедительности доказательства С).

Незначительное количество пациентов с СКБ имеют необычно частые и крайне тяжелые болевые кризы. Эти пациенты имеют очень низкое качество жизни. Есть эмпирическое доказательство, что хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы могут прекратить изнуряющую боль.

Серьезным препятствием на пути эффективного управления болью при СКБ является отсутствие понимания опиоидной толерантности, физической зависимости и наркомании. Толерантность и физическая зависимость – ожидаемые фармакологические последствия долгосрочного употребления опиоидов и не следует их путать с наркоманией.

- Толерантность является физиологическим ответом на экзогенное введение опиоидов, и первый ее признак - уменьшение продолжительности действия препарата. Когда толерантность развивается, большие дозы или более короткие интервалы между дозами необходимы для достижения того же обезболивающего эффекта.
- Физическая зависимость также является физиологическим ответом на экзогенное введение опиоидов. Она не требует лечения до тех пор пока симптомы отмены, такие как дисфория, заложенность носа, диарея, тошнота, рвота, потливость и судороги, не появились. Риск их развития варьирует среди пациентов, но когда опиоиды даются в течение больше чем 5 - 7 дней, отмена должна быть обязательно с постепенным снижением дозы, чтобы избежать физиологических симптомов отмены.
- Наркомания является не физической зависимостью, а, скорее, психологической зависимостью. Наркомания представляет собой сложное явление с генетическими, психологическими и социальными корнями. Использование опиоидов при острой боли не наркомания, независимо от дозы и продолжительности приема опиоидов. Пациенты с СКБ, видимо, не чаще, чем другие, развивают наркотическую зависимость. Отрицание опиоидов пациентам с СКБ из-за страха наркомании является необоснованным и может привести к неадекватному лечению.

- Псевдонаркомания может быть отнесена к пациентам, которые не получают адекватной дозы опиоидов или чья доза не была постепенно снижена, поэтому они развили проявления похожие на опиоидную наркоманию.

Некоторые пациенты, чья боль плохо управляема, стараются убедить медицинский персонал, чтобы им дали больше обезболивающих, их наблюдали по часам, или просят определенные лекарства или дозы. Персонал часто рассматривают это как манипулятивное или требовательное поведение. Пациенты с СКБ часто достаточно осведомлены о лекарствах, которые они принимают, и дозах, которые работали в прошлом. Запросы на эти конкретные препараты и дозы не должны быть интерпретированы как признаки поведения наркоманов. Кроме того, пациенты, у которых были частые болезненные эпизоды, часто ведут себя таким образом, из своего прошлого опыта. Пациент, например, который считает, что препарат не будет дан, если он или она не будет находится в сильной боли хотя может спокойно лежать в покое, но начинает корчиться и стонать, когда медсестра или врач входит в палату. Псевдонаркомания или требование почасового наблюдения обычно разрешается путем эффективного общения с пациентом, что обеспечивает точную оценку и адекватность дозы опиоидов.

3.6.2 Инфекция

Важное место занимает профилактика инфекций (пенициллинопрофилактика и вакцинация), поэтому необходимо контролировать четкость и своевременность ее проведения вне зависимости от возраста пациента.

Лихорадка неустановленного генеза. Фебрильные пациенты с СКБ должны рассматриваться в свете функциональной аспления при обследовании и лечении. Это подразумевает в кратчайшие сроки таким больным необходимо провести физикальный осмотр, сделать общий анализ крови, бакпосевы, рентгенографическое исследование и начать эмпирическую антибактериальную терапию. У детей с СКБ часто бывает незначительный фибриллитет, а риск летального исхода от недиагностированного *Streptococcus pneumoniae* сепсиса колосален, поэтому в случае лихорадки необходимо быстрое реагирование и агрессивное лечение (уровень убедительности доказательства **B**):

- родители и медицинский персонал должен знать, что температура выше 38,5⁰С – неотложное состояние, ребенок должен быть госпитализирован;
- необходимо сделать базовое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки и/или КИЦС, бакпосев крови, мочи и отделяемого из зева;

- дети с симптомами интоксикации и дети с температурой около 40⁰С должны немедленно (до готовности результатов обследования) получить антибактериальные препараты парентерально;
- детям с симптомами интоксикации и с менингеальными симптомами необходимо проведение люмбальной пункции с посевом ликвора;
- детям с температурой до 40⁰С без симптомов интоксикации показана госпитализация в стационар и назначение антибактериальной терапии парентерально в случае если:
- изменение sO₂ или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
- число лейкоцитов более 30х10⁹/л или менее 5х10⁹/л;
- число тромбоцитов менее 100х10⁹/л;
- гемоглобин менее 50 г/л;
- сепсис в анамнезе.

Дети могут получать лечение в дневном стационаре, если у них нет интоксикации при температуре менее 40⁰С, никогда не было сепсиса, рентгенография органов грудной клетки или КЩС без патологии, пограничное количество лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобин; они могут быть отпущены под амбулаторное наблюдение после назначения парентеральной антибактериальной терапии активной против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (например, цефтриаксон 75 мг/кг) при условии, что дети остаются клинически стабильными в течение 3 часов после введения антибиотика, эндемичный в регионе *Streptococcus pneumoniae* чувствителен к назначенному антибиотику, родители обучены наблюдению за больным СКБ, четко выполняют рекомендации врача, назначенное в дневном стационаре лечение будет продолжено по месту жительства в амбулаторном режиме.

Документированная бактериемия должна быть пролечена парентерально в течение 7 дней, дети с менингитом должны получить не менее 14 дней терапии.

3.6.3 Транзиторная красноклеточная аплазия

Транзиторная красноклеточная аплазия (ТКА) развивается вследствие инфицирования парвовирусом В19 (парвовирус В19 также вызывает развитие *erythema infectiosum* известную как «пятая болезнь»). Аплазия является результатом прямого цитотоксического действия парвовируса на эритроидные предшественники, в какой-то степени могут повреждаться и предшественники других клеточных линий. Пациенты могут иметь возрастающую головную боль, слабость, диспноэ, более тяжелую чем обычно анемию и глубокое снижение числа ретикулоцитов (обычно менее 1% или 10х10⁹/л). Также

может быть лихорадка, признаки инфекции верхних дыхательных путей и/или гастроинтестинальные симптомы. Кожные высыпания не имеют специфических характеристик. Ретикулоцитопения появляется примерно на 5 день заражения и продолжается в течение 5-10 дней. Утяжеление анемии происходит вскоре после ретикулоцитопении, Hb снижается до 39 г/л. Первый признак начала выздоровления от инфекции – высокий ретикулоцитоз, что при сохранении глубокой анемии иногда ошибочно трактуется как синдром гипергемолиза. Выздоровление как правило сопровождается появлением в периферической крови большого числа нормобластов (более 100 на 100 лейкоцитов). Диагноз ТКА подтверждается повышенным содержанием IgM к парвовирусу B19 в крови. При выздоровлении от парвовирусной B19 инфекции появляется защитный титр IgG, что препятствует повторному заболеванию этой инфекцией в течение всей жизни пациентов.

Хотя большинство взрослых приобрели иммунитет к парвовирусу B19, работники больницы, которые восприимчивы и имеют контакт с больными ТКА подвергаются высокому риску внутрибольничного заражения инфекционной эритемой (*erythema infectiosum*). Перенесенная во втором триместре беременности инфекция может привести к водянке плода и мертворождению, поэтому необходимы изоляционные меры предосторожности для персонала в случае беременности.

Лечение (уровень убедительности доказательства C). Контролируемых исследований по терапии ТКА не проводилось. Часть пациентов выздоравливают самостоятельно. В случае глубокой анемии требуются трансфузии эритроцитарной массы. Наиболее часто трансфузии требуются у больных HbSS, наименее часто – HbSC. Описан случай комбинированного лечения без использования эритроцитарной массы у ребенка с HbSD: однократное введение ВВИГ в дозе 1 г/кг в сочетании с ежедневными инъекциями рекомбинантного эритропоэтина в дозе 100 Ед/кг. На 4-й день терапии был отмечен существенный прирост числа ретикулоцитов. В настоящее время ВВИГ рассматривается как терапия выбора при ТКА.

3.6.4 Поражение ЦНС

Инсульт – одно из основных осложнений СКБ. Кооперативные исследования СКБ показали преимущественное развитие инсульта у пациентов с HbSS (в 4 раза выше, чем у пациентов с HbSC и др.

Дети с СКБ могут иметь различные анатомо-физиологические нарушения ЦНС, даже если они кажутся неврологически "нормальными". нарушения могут быть связаны с ухудшением познавательной функции, воздействуя на обучение и поведение, могут увеличить риск для клинических и субклинических повреждений в будущем.

Терапия поражений ЦНС зависит от специфических проявлений, локализации и возраста пациента.

3.6.4.1 Поражение ЦНС у детей

Транзиторная ишемическая атака и инфаркт мозга.

Мозговая дисфункция отмечается когда доставка кислорода в мозг падает ниже критического уровня. Симптомы ишемии мозга включают гемипарез; визуальные и языковые нарушения; судороги (в основном фокальные приступы) и изменение ощущения, процесса мышления и бдительности. Существует доказательство того, что потребность мозга в кислороде выше у детей, чем у взрослых, в результате чего ребенок с СКБ, имеющий выраженную анемию, находится в группе высокого риска.

При подозрении на ишемию мозга необходимо скорейшее и тщательное обследование и уточнение тактики лечения. После первичной оценки и стабилизации состояния всем больным необходимо проведение КТ (МРТ) головного мозга без контрастного усиления для исключения кровотечения или других повреждений не ишемической этиологии. Необходимо также исключить нейроинфекцию, травмы (например, субдуральную гематому) или интоксикацию, особенно если нет очаговых неврологических симптомов.

В острой стадии ишемического инсульта для общего (не имеющего СКБ) взрослого населения, единственной одобренной терапией является введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (t-РА), если он вводится в течение первых 3 часов, но нет никаких данных, по его использованию у детей с СКБ, где патофизиология поражения полностью отличается. Таким образом, использование t-РА не рекомендуется.

Рекомендуемое лечение для педиатрических пациентов в остром периоде ишемического инсульта – гидратация с обменным переливанием (уровень убедительности доказательства С). Обменные переливания являются предпочтительными, поскольку позволяют избежать возможный риск повышения вязкости крови, который сопровождается быстрым повышением гематокрита, но необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать гипотонию, которая может усилить церебральную ишемию. Поскольку лихорадка ускоряет обмен веществ в мозге, любая степень гипертермии должна быть нормализована. Гипотермия для лечения инсульта является перспективным методом (уровень убедительности доказательства С). Лечение в отделении интенсивной терапии или в отделении инсульта способствует более оперативной оценке состояния больного и оптимизации лечения. Судороги должны купироваться, но профилактическая терапия или введение глюкокортикостероидов не рекомендуется. Гипоксемия и гипотония подлежат коррекции, а

нормогликемия должна поддерживаться. Пока нет нейропротекторной терапии для уменьшения объема повреждения или ускорения восстановления.

В начале ишемии (менее 3 часов от начала развития) КТ головного мозга может ничего не выявить. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает более четкую визуализацию областей ишемии, показывает гиперинтенсивные области ишемии головного мозга через нескольких минут после начала тяжелой ишемии. Рекомендуется оценка состояния головного мозга в течение первых часов до нескольких дней с помощью МРТ, что позволяет выявить даже бессимптомные очаги поражения (уровень убедительности доказательства **В**). Визуализация артерий методом магнитно-резонансной ангиография (МРА) позволяет показать облитерирующее заболевание сосудов или аневризмы. ЭЭГ рекомендуется, только если есть клиническое подозрение на судороги.

В подострой фазе обследование должно проводиться для окончательного выяснения причины. Во многих случаях оценка внутричерепных сосудов покажет окклюзионной характер васкулопатии при СКБ. Даже если внутричерепная артериальная васкулопатия является наиболее вероятной причиной инсульта, все равно следует рассмотреть и возможность развития инсульта другой этиологии у лиц молодого возраста. Если есть в анамнезе травмы головы или шеи и подозрения на нарушение целостности стенки артерии, необходимо заранее уведомить радиолога для оптимального выбора протокола МРТ исследования головного мозга.

Следует рассматривать и другие причины инсульта у детей, такие как инфекции, эмболия и нарушение свертывания крови, включая наличие антител к кардиолипину. Гемипарез обычно улучшается на фоне терапии, а когнитивные нарушения часто остаются значительными и в течение длительного времени; для разработки программы реабилитации и обучения должно проводиться формальное тестирование.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА; преходящее нарушение мозгового кровообращения) – ишемические события, в которых исчезновение симптомов происходит в течение менее 24 часов. ТИА расцениваются как явные предикторы инсульта при СКБ (уровень убедительности доказательства **В**) и других состояниях, поэтому есть общие рекомендации, что все пациенты с ТИА должны получать терапию для профилактики инсульта. Диагноз ТИА трудно установить у детей, особенно раннего возраста, так как болевые кризы могут имитировать гемипарез или парепарез.

В случае если у ребенка выявлено или подозревается ТИА рекомендуется (уровень убедительности доказательства **С**) провести транскраниальное дуплексное (доплеровское) исследование (или

альтернативные исследования такие, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или МР-спектроскопии) и начать регулярные трансфузии эритроцитной массы для предотвращения тяжелого поражения мозга.

Дезагреганты, как правило, рекомендуется для ТИА в случаях без СКБ, но существует очень мало данных об эффективности при СКБ. Аспирин, клопидогрел и комбинация дипиридамола + аспирин применяются у взрослых и в случаях, когда не проводятся трансфузии эритроцитной массы (уровень убедительности доказательства С).

Внутричерепное кровоизлияние

Клинические проявления внутричерепного кровоизлияния могут включать в себя сильные головные боли, рвоту, ступор или кому, может быть гемипарез особенно при интрапаренхиматозном кровоизлиянии. Ребенок с такими проявлениями требует быстрого, но тщательного обследования для исключения менингита, сепсиса, гипоксии, наркотического опьянения или других нарушений обмена веществ. КТ (МРТ) головного мозга без контрастного усиления должно быть выполнено как можно скорее.

Обычной причиной субарахноидального кровоизлияния (САК) является разрыв мешотчатой аневризмы. Малые субарахноидальные кровоизлияния могут не иметь определенной причины, не смотря на это ангиография рекомендуется для выявления аневризмы или артериовенозной мальформаций (АВМ) для возможного хирургического вмешательства (уровень убедительности доказательства В). Это клинически значимым, потому что аневризма может повторно вызвать кровотечение, у пациентов с СКБ могут быть множественные аневризмы, которые требуют лечения. Хирургическое иссечение, а также удаление АВМ, были успешно выполнены у многих пациентов с СКБ (уровень убедительности доказательства С). Аневризмы и АВМ могут быть идентифицированы с помощью МРТ, но требуется проведение ангиографии для подтверждения.

Первая линия терапии субарахноидального кровоизлияния – стабилизация неврологической симптоматики в отделении интенсивной терапии или реанимации в зависимости от местного опыта и возраста ребенка. Первичная компенсация включает внутривенное введение нормотонических растворов, чтобы избежать обезвоживания. Эффект переливания эритроцитной массы на ход и исход кровоизлияния не известно, однако, снижение HbS до менее чем 30% от общего гемоглобина рекомендуется для восстановления микроциркуляции (уровень убедительности доказательства В). Нимодипин (блокатор кальциевых каналов) препятствует спазму сосудов головного мозга, нормализует мозговое кровоснабжение и увеличивает

толерантность нейронов к ишемии, что улучшает исход после САК у взрослых (уровень убедительности доказательства **В**). Использование нимодипина в этой ситуации у детей не доказано, но разумно на основе эмпирического опыта (уровень убедительности доказательства **С**). Доза препарата для взрослых - 60 мг внутрь каждые 4 часа в течение 21 дней, для детей корректируется в зависимости от массы тела ребенка.

Кровоизлияние интрапаренхимальные

Интрапаренхимальное кровоизлияние может быть связано с васкулопатией большого сосуда, особенно если формирование болезни Моямая. У некоторых пациентов с СКБ ангиография не выявляет патологии. Лучшую оценку степени поражения в этом случае дает МРТ головного мозга, при подозрении на АВМ необходимо дополнительно провести ангиографию.

Начальная терапия зависит от интенсивности и локализации кровоизлияния. Необходимо быстро исключить коагулопатию: исследовать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ), при выявлении – проведение коррекции. Также необходимо проводить контроль внутричерепного давления. В отдельных случаях возможно хирургическое удаление, особенно, если есть большая (>3 см) гематома мозжечка. Рецидивы кровотечения в этой ситуации в краткосрочной перспективе происходят редко. Важно проводить инфузии нормотонических жидкостей для предотвращения гипотензии.

Внутрижелудочковое кровоизлияние

Внутрижелудочковое кровоизлияние бывает крайне редко, только в случае, когда происходит разрыв стенки хрупкого сосуда при болезни Моямая вблизи стенки желудочка. В таких случаях появляется риск развития острой гидроцефалии и летального исхода. Ребенку необходимо провести нейрохирургическое вмешательство с целью дренажа желудочковой системы. После стабилизации острого состояния необходимо провести ангиографию сосудов головного мозга для оценки их состояния сосудов и попытки выявить первопричину кровоизлияния.

3.6.4.2. Профилактика поражения ЦНС

Вторичная профилактика

Хронические трансфузии эритроцитной массы со снижением содержания HbS менее 30% от общего Hb значительно снижают риск повторного инсульта (уровень убедительности доказательства **В**). Хронические трансфузии эритроцитной массы должны продолжаться

до 18-летнего возраста ребенка, но не менее 5 лет от начала трансфузий (уровень убедительности доказательства **В**).

Однако некоторые больные, несмотря на адекватное снижением HbS трансфузиям эритроцитной массой, развивают повторные эпизоды поражения ЦНС. В этом случае необходимо определить содержание HbS в крови больного (убедиться, что трансфузионная программа у больного была адекватной), выяснить причину развития ишемии. Необходимо помнить о других факторах риска кроме обусловленной СКБ васкулопатии: повышение содержания гомоцистеина и другие состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией. Повышение гомоцистеина может быть редуцировано приемом фолиевой кислоты. Есть данные, что некоторые пациенты с СКБ имеют повышенное содержание антифосфолипидных антител и дефицит протеина С и S (уровень убедительности доказательства **С**). В случае выявления гиперкоагуляции необходимо проводить антикоагулянтную терапию варфарином (уровень убедительности доказательства **С**).

Пациентам, перенесшим инфаркт/ишемию мозга, показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (уровень убедительности доказательства **С**) для предотвращения повторных атак.

Сравнительных исследований по профилактике поражения мозга хроническими трансфузиями и терапией гидроксикарбамидом у детей не проводилось.

Исследований по профилактике ишемических инсультов антикоагулянтами и антиагрегантами у пациентов с СКБ не проводилось.

Первичная профилактика

Всем детям в возрасте 2-16 лет показано проведение дуплексного (доплеровского) исследования скорости кровотока по мозговым сосудам. Если выявляется повышение скорости кровотока по средней мозговой артерии до 200 см/сек, необходимо начать регулярные (хронические) трансфузии эритроцитарной массы для предупреждения развития ишемического инсульта (уровень убедительности доказательства **В**).

Выявление факторов риска развития ишемического инсульта

Помимо изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии к факторам риска относятся (уровень убедительности доказательства **В**):

- транзиторные ишемические атаки (транзиторное нарушение мозгового кровообращения);
- низкий гемоглобин;

- частота и время с момента развития острого грудного синдрома;
- повышенное систолическое давление;
- для детей первых двух лет жизни – дактилит, тяжелая анемия, лейкоцитоз (уровень убедительности доказательства **В**).

К другим клиническим и лабораторным индикаторам риска развития ишемического инсульта относят: инсульт у родного брата/сестры, мелкие неврологические отклонения, тяжелую анемию, высокий лейкоцитоз, определенные β^S -гаплотипы и отсутствие делеции α -глобиновых генов (уровень убедительности доказательства **С**).

Субклиническое поражение мозга

Примерно 13% детей с СКБ имеют «немое» поражение мозга, по данным МРТ очаги локализуются преимущественно в лобной и теменной долях в корковых, подкорковых и пограничной зонах. Эти повреждения ассоциированы с низкой оценкой при нейропсихологическом тестировании. Доказано повышение риска развития ишемического инсульта у детей, которые имеют отклонения по данным МРТ (уровень убедительности доказательства **В**). Присутствие этих поражений при МРТ требует проведение обследования ребенка для выявления проблем обучения, когнитивных нарушений и оценки сосудов головного мозга для своевременного начала первичной профилактики инсульта. Выявленное «немое» поражение головного мозга у ребенка требует переоценки истории болезни для выявления ранее не замеченных симптомов, а также пересмотр клинических и лабораторных рисков развития инсульта. Частота инсульта у детей с измененным МРТ и с ТКИ, а также риски и преимущества профилактически хроническими трансфузиями эритроцитной массы не исследованы. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности регулярных трансфузий эритроцитной массы при «немых» инсультах.

3.6.4.3. Поражение ЦНС у взрослых

У взрослых больных СКБ относительно часто встречается инсульт, а кровоизлияние преобладает над инфарктом. Существенно меньше информации по лечению и предотвращению инсульта у взрослых больных с СКБ. В большинстве стран рекомендуется использовать педиатрические клинические рекомендации для профилактики и лечения ишемического инсульта у взрослых больных СКБ.

У взрослых больных СКБ при ишемическом инсульте рекомендуется использование t-РА (уровень убедительности доказательства **С**) при условии: возраст пациента старше 18 лет, наличие клинически значимого неврологического дефицита (оценка по шкале инсульта NIH 4 и более), терапия начинается не позднее 3

часов от начала проявлений, по данным КТ/МРТ нет признаков кровотечения.

Тромболитическая терапия противопоказана в случаях: длительность инсульта до момента лечения более 3 часов, МНО более 1,7, ПВ более 15 сек., пациент получал гепарин в течение последних 48 часов и имеет удлиненное АЧТВ, число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, наличие инсульта или тяжелой травмы головы в течение предыдущих 3 мес., в течение прошедших 14 дней проводилась оперативное вмешательство, артериальное давление выше 185 мм рт ст (систолическое) и 110 мм рт ст (диастолическое), у пациента отмечается быстрая положительная неврологическая динамика или изолированная атаксия, потеря чувствительности, дизартрия или минимальная слабость, в анамнезе есть внутричерепное кровоизлияние, содержание глюкозы в сыворотке крови менее 50 мг/дл или более 400 мг/дл; в течение предыдущих 21 дней отмечалось кровотечение из ЖКТ или мочевыводящих путей, в течение предыдущих 24 часов пациент получал антиагреганты.

При терапии t-РА возможно развитие кровотечений/кровоизлияний, риск развития составляет 6,4%, половина заканчивается летально. При кровоизлиянии в мозг рекомендуется провести трансфузию эритроцитарной массы при необходимости (для экстракраниальных кровотечений) и экстренное введение 4-6 доз криопреципитата или свежезамороженной плазмы и 1 дозы донорских тромбоцитов (уровень убедительности доказательства С). Хирургическое дренирование кровоизлияния при необходимости. Есть данные о некотором положительном эффекте аспирина в дозе 325 мг/сут (прием один раз в сутки) при приеме в течение первых 48 часов от **начала инсульта, что позволяет рекомендовать его при невозможности введения t-РА** (уровень убедительности доказательства С).

При подозрении на инсульт необходимо экстренно провести КТ головного мозга без контраста для исключения кровотечения/кровоизлияния для принятия решения о терапии t-РА, далее в плановом порядке необходимо провести МРТ головного мозга для четкой визуализации зоны ишемии/инфаркта.

Профилактика инсульта у пациентов с ТИА проводится антиагрегантами или варфарином (уровень убедительности доказательства С).

Пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендуется ниже следующее обследование (уровень убедительности доказательства С):

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов;
- ЭКГ и ЭХО-КГ;
- АЧТВ, ПВ, МНО;
- МРТ, МР-ангиография головного мозга;

- Транскраниальное дуплексное (доплеровское) исследование кровотока по сосудам головы и шеи;
- Активность протеинов С и S;
- Содержание гомоцистеина, титр антикардиолипидных антител.

Для вторичной профилактики инсульта используется антиагрегантная терапия и варфарин.

Альтернативная терапия – хронические (регулярные) трансфузии эритроцитарной массы аналогично педиатрической практике (уровень убедительности доказательства С). Хирургические вмешательства для коррекции синдрома Мюллера могут быть использованы в некоторых случаях (уровень убедительности доказательства D).

Внутричерепное кровоизлияние

Терапия внутричерепного кровоизлияния у взрослых больных СКБ аналогична таковой у детей, нимодипин используется у взрослых больных при субарахноидальном кровоизлиянии без ограничения.

3.6.5 Поражения глаз

Клинические проявления СКБ сгруппированы в соответствии с наличием или отсутствием неоваскуляризации в глазу. Различие клинически значимо, потому что образование новых кровеносных сосудов в сетчатке – ключевое биологическое событие, создающее условия для прогрессирования кровоизлияния в стекловидное тело и отслойки сетчатки.

Не-неоваскулярные (непролиферативные) глазные проявления СКБ включают окклюзии сосудов конъюнктивы, которые трансформируют гладкие сосуды во фрагменты в форме запятой, атрофию радужки, кровоизлияния в сетчатку, пигментные изменения сетчатки и другие аномалии сосудистой сети сетчатки, макулы, сосудистой оболочки и диска зрительного нерва. Эти клинические признаки происходят из-за местных вазо-окклюзивных событий, но редко имеют видимые последствия, и легко выявляемы при расширенной офтальмоскопии.

Прогрессия неоваскуляризации или пролиферативного стадия предполагает рост аномальных сосудистых ветвей, что подвергает пациентов риску кровоизлияния в стекловидное тело и отслойки сетчатки. Иницирующим событием в патогенезе пролиферативного заболевания глаза, как полагают, является окклюзия периферических артериол сетчатки. Предполагается, что местная ишемия от повторных эпизодов окклюзии артериол, запускает механизм ангиогенеза через выработку эндогенных факторов роста сосудов, таких как фактор роста эндотелия сосудов и основной фактор роста фибробластов. Голдберг определил пять стадий ретинопатии. В стадии I

присутствуют периферийные окклюзии артериол. На стадии II ремоделирование сосудов возникает на границе между перфузионной и неперфузионной периферии сетчатки с формированием артериовенозных анастомозов. В III стадии фактически происходит преретинальная неоваскуляризация. Новые сосуды обычно приобретают форму, напоминающую морских беспозвоночных *Gorgonia flabellum*, известных как "морской веер." Стадия IV определяется наличием кровоизлияния в стекловидное тело, и стадия V – наличием отслойки сетчатки. Последнее осложнение является результатом механического натяжения, возникшего в результате хронически увеличивающихся фиброваскулярных мембран сетчатки, с или без образования «отверстий» в сетчатке.

Периферическая вазо-окклюзия может быть выявлена уже в возрасте 20 месяцев жизни, клинически значимое поражение сетчатки обычно отмечается в возрасте 15-30 лет. «Серповидноклеточная» ретинопатия наиболее часто и рано развивается у больных HbSC, но и у больных HbSS и S/β-талассемией бывают также достаточно часто. Стадия IV и V ретинопатии чаще диагностируется у больных HbSC, чем у больных HbSS. Менее тяжелое системное поражение при СКБ у больных с HbSC и S/β-талассемией сопровождается парадоксально более тяжелым поражением глаз, чем при HbSS. Риск развития пролиферативной ретинопатии увеличивается с возрастом.

Диагностика пролиферативной ретинопатии – осмотр с расширенным зрачком с использованием широко-полосного непрямого офтальмоскопа (щелевая лампа), оценка кровотока в сетчатке методом флюоресцентной ангиографии.

При выявлении пролиферативной ретинопатии пациент должен быть направлен в специализированный офтальмологический центр.

Терапевтическое вмешательство обычно необходимо в случаях двухсторонней пролиферативной ретинопатии, спонтанных кровоизлияниях, больших расширенных ветвей новых сосудов, стремительной неоваскуляризации, и когда один глаз уже серьезно пострадал от пролиферативной ретинопатии. Цель – раннее лечение индуцирует регрессию неоваскуляризации ткани до развития кровотечения и отслойки сетчатки. Используются методы диатермии, криотерапии, лазерной коагуляции (уровень убедительности доказательства C).

При отслойке сетчатки или обширном кровоизлиянии в стекловидное тело обычно требуется хирургическое вмешательство. Хирургические методы включают витрэктомию. Хотя современная витреоретинальная микрохирургия может улучшить зрение для многих пациентов с поздними стадиями ретинопатии при СКБ, следует подчеркнуть, что операция несет в себе существенный риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, в том числе тяжелой ишемии глаза, повторных кровоизлияний и повышение

внутриглазного давления. Для уменьшения подобного риска перед оперативным вмешательством рекомендуется проведение частичного заменного переливания крови (НбА должен составить в кровотоке больного 50-60% минимум) (уровень убедительности доказательства С).

Окклюзия центральной артерии сетчатки – событие, которое обычно приводит к необратимой потере зрения, поэтому она требует экстренного офтальмологического вмешательства (не позднее 1 часа с момента возникновения). Лечение включает гипероксигенацию в комбинации с быстрым снижением внутриглазного давления (хирургически и терапевтически) (уровень убедительности доказательства С). Потеря зрения вследствие кровоизлияния или отслойки сетчатки также требует экстренного вмешательства, в течение 24-48 часов с момента события (уровень убедительности доказательства С).

Профилактика

Все больные с СКБ начиная с раннего возраста должны ежегодно осматриваться офтальмологом с проведением расширенного офтальмологического обследования.

Больной с СКБ при травме глаза или периорбитальной области должен быть немедленно осмотрен офтальмологом, т.к. они имеют высокий риск потери зрения от повышения внутриглазного давления с кровоизлиянием в переднюю камеру (гифема) (уровень убедительности доказательства С).

3.6.6 Сердечно-сосудистые осложнения

При кардиологическом осмотре больных СКБ очень часто отмечаются различные отклонения от нормы, не зависимо от возраста кардиомегалия и гиперактивный прекардиальной отдел, систолические шумы встречаются у большинства пациентов, а преждевременные сокращения часто присутствуют у взрослых больных. Физическая работоспособность снижается примерно до половины у взрослых больных с СКБ и от 60 до 70 процентов у детей, что связано с тяжестью анемии. Кардиомегалия и шумы в сердце часто поднимают вопрос о наличии застойная сердечная недостаточности. Сократимость миокарда нормальная и явная застойная сердечная недостаточность бывает редко, особенно у детей. Когда сердечная недостаточность присутствует, она часто связана с вторичными причинами, такими как перегрузка жидкостью. Сердечный выброс увеличивается в покое и в дальнейшем возрастает с физической нагрузкой. ЭКГ часто имеют неспецифические нарушения, например, признаки увеличения желудочков. В состоянии покоя сердечный индекс в 1,5 раза выше нормального значения, и увеличивается больше во время физической нагрузки, что не полностью объясняется содержанием Нб или кислорода, указывая тем самым на повышение потребления кислорода миокардом.

Пациенты старшего детского возраста часто имеют увеличение размера полости левого и правого желудочков и левого предсердия, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и нормальную сократимость миокарда. Эти изменения, за исключением правого желудочка, были обратно пропорциональны Hb и указывают на дилатацию левых отделов сердца, что также зависит от возраста. При наличии гомозиготной α -талассемии-2, размеры левого желудочка были более нормальные, но толщина стенок была увеличена. Это различие было является результатом более высокого Hb вследствие α -талассемии. Тем не менее, улучшения толерантности к физической нагрузке не было отмечено, возможно, из-за аномальных свойств серповидных эритроцитов (уровень убедительности доказательства C). Выпот в перикарде присутствовал у 10% пациентов, что также находится в обратной зависимости от Hb (C).

Артериальное давление у пациентов с СКБ выше, чем ожидается при имеющейся у них степени тяжести анемии, что предполагает наличие относительной артериальной гипертензии (уровень убедительности доказательства C). Небольшое исследование показало взаимосвязь между повышением АД и развитием инсульта. Выживаемость снижается, риск развития инсульта растет при повышении АД. Что позволило предположить патогенетическую важность «относительной» артериальной гипертензии. Увеличение продолжительности жизни, более высокой распространенности серповидноклеточной нефропатии, потребление высококалорийной, высоко-солевой диеты, все это, вероятно, способствует увеличению встречаемости абсолютной гипертензии у больных с СКБ. Если это прибавить к очевидным рискам даже относительной артериальной гипертензии и факту, что снижение артериального давления у людей без СКА может предотвратить последствия гипертонии, представляется разумным рассмотреть антигипертензивную терапию у пациентов с СКБ с пограничной гипертензией.

Инфаркт миокарда у больных СКБ встречается достаточно редко, окклюзия коронарных артерий также крайне редка (уровень убедительности доказательства C), что позволяет предположить, что васкулопатия мелких сосудов приводит к поражению сердца. У больных с СКБ может быть ишемия миокарда, поэтому при жалобах на боль в груди необходимо ее исключать (уровень убедительности доказательства D).

У взрослых больных с СКБ часто бывает внезапная смерть, что связано с дисфункцией проводящей системы сердца (уровень убедительности доказательства C).

Застойная сердечная недостаточность у больных СКБ должна лечиться по соответствующим стандартам. Глубокая анемия в сочетании с застойной сердечной недостаточностью или стенокардией

нуждается в компенсации (регулярные трансфузии эритроцитной массы или терапия гидроксикарбонидом).

Антигипертензивная терапия у больных с СКБ должна быть начата (уровень убедительности доказательства **C**):

- при повышении систолического АД на 20 мм рт ст или диастолического АД на 10 мм рт ст;
- при АД выше 130/85 мм рт ст, если выявлено поражение сердца, нефропатия или васкулопатия периферических сосудов;
- при АД 120/75 мм рт ст в случае протеинурии (более 1 г/сут).

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или антагонисты кальция особенно эффективны (уровень убедительности доказательства **C**). Диуретики следует использовать крайне осторожно, т.к. они могут спровоцировать развитие вазо-окклюзивного криза (уровень убедительности доказательства **C**). Возможно использование β -адреноблокаторов (уровень убедительности доказательства **D**). Тяжелое повышение артериального давления требует исключения вторичной гипертензии.

3.6.7 Легочные осложнения

Легкие – основной орган-мишень для острых и хронических осложнений СКБ. Острый грудной синдром (ОГС) - частая причина смерти как у детей, так и у взрослых больных СКБ. У взрослых больных СКБ часто встречается хроническая легочная гипертензия, которая имеет плохой прогноз несмотря на не столь высокое давление легочной артерии по сравнению с первичной легочной гипертензией.

3.6.7.1. Острый грудной синдром

ОГС – остро возникшее заболевание, характеризующееся лихорадкой (выше 38,5⁰С) и респираторными симптомами (укорочение дыхания, тахипноэ, шумное дыхание, хрипы, ослабление дыхания), сопровождающимися свежими инфильтративными изменениями в легких при рентгенографии. Поскольку появление радиологических изменений может отставать, диагноз устанавливается не сразу. Основным фактором риска развития ОГС – генотип СКБ: наиболее часто встречается при HbSS, наиболее редко при S/ β^+ -талассемии. ОГС – наиболее частая причина хирургических вмешательств и анестезии у больных СКБ. Дети имеют более высокую частоту развития ОГС, но при этом более низкую смертность (<2%), чем взрослые (4-9%). У больных HbSS случаи развития ОГС ассоциированы с низким HbF, высоким гематокритом, лейкоцитозом и отсутствием сонаследования α -талассемии. У детей отмечается сезонность в частоте развития ОГС: ниже летом, чаще зимой, когда высокая вероятность острых респираторных заболеваний. У взрослых больных СКБ сезонность развития ОГС почти отсутствует. ОГС может протекать с или без

прогрессирующей дыхательной недостаточности, характеризующейся некардиологическим отеком легких и тяжелой гипоксемией. Такие крайне тяжелые больные нуждаются и в респираторной поддержке, и в экстренных трансфузиях эритроцитарной массы.

В большом клиническом исследовании (уровень убедительности доказательства **В**) среди причин, вызвавших развитие ОГС, были отмечены жировая эмболия легких (16,2% случаев развития ОГС; у пожилых больных с низкой сатурацией кислорода – 44-77% случаев развития ОГС), инфекции (54% случаев развития ОГС). Спектр инфекционных агентов – хламидии (13%), микоплазма (12%), различные вирусы (12%), бактерии, включая *St. aureus*, *Str. pneumonia*, *Haemophilus influenza* (8,2%).

Лечение ОГС (уровень убедительности доказательства **В**)

Необходимо исследовать газы крови и рассчитывать альвеолярно-артериальный градиент кислорода и отношение PaO_2/FiO_2 . Кислород должен быть назначен пациентам с умеренной гипоксемией ($PaO_2=70-80$ мм рт ст, $sO_2=92-95\%$) интраназально со скоростью 2 л/мин. Пациенты с хронической гипоксемией (PaO_2 не ниже нормы до развития эпизода ОГС) также выиграют от назначения кислорода, т.к. они не смогут перенести усугубление гипоксемии при развитии ОГС. Контроль боли в груди и стимуляционная спирометрия могут предотвратить развитие гиповентиляции у большинства больных. В динамике необходимо контролировать газы крови, т.к. они являются предиктором тяжести клинической картины. При ухудшении альвеолярно-артериального градиента кислорода необходим перевод пациента в отделение интенсивной терапии и реанимации для обеспечения адекватной кардиореспираторной поддержки.

При развитии ОГС необходимо провести трансфузию эритроцитарной массы (простую или обменную). Основное показание для трансфузии в этом случае – низкая дыхательная функция; цель – предотвратить прогрессию ОГС в острую дыхательную недостаточность. Трансфузионная терапия начинается при первых признаках гипоксемии (PaO_2 ниже 70 мм рт ст при дыхании комнатным воздухом), для пациентов с хронической гипоксемией снижение PaO_2 на 10% и более от базового значения.

Трансфузионная терапия не показана в случае, если отмечена положительная динамика альвеолярно-артериального градиента кислорода при адекватном обезболивании и стимуляционной спирометрии. Трансфузионную терапию не следует задерживать особенно при ухудшении пациента. Измененный процесс мышления у таких больных часто ошибочно приписывается избытку опиоидов, что приводит к отсрочке терапии прогрессирующего ОГС.

Внутривенное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия обязательно при наличии лихорадки или тяжелой степени тяжести ОГС, т.к. достаточно сложно исключить

бактериальную пневмонию или суперинфекцию инфаркта легкого. Рекомендуется использовать эритромицин и цефалоспорин. В комбинации антибактериальной терапии всегда должен присутствовать препарат группы макролидов или фторхинолона, т.к. атипичные микроорганизмы весьма часто присутствуют.

Другие лечебные мероприятия (уровень убедительности доказательства **C-D**). Гиперактивность бронхов возникает у одной четверти больных с ОГС и требует назначения бронходилататоров (уровень убедительности доказательства **C**). Необходимо избегать избытка жидкости, для этого используют 5% раствор декстрозы в воде или в 1/2-или 1/4-физиологического раствора и уменьшить скорость инфузии в 1,5 меньше необходимого (уровень убедительности доказательства **C**). Есть описания использования дексаметазона, ингаляций оксида азота в лечении ОГС (уровень убедительности доказательства **D**).

Предупреждение и прогноз

Кратковременный прогноз ОГС с ограниченным вовлечением легких и легкой гипоксемией хороший. Есть сообщения о связи частых эпизодов ОГС с развитием хронического заболевания легких (уровень убедительности доказательства **D**), не меньшее количество публикаций сообщает об отсутствии у пациентов с часто повторяющимися ОГС в будущем повреждения легких (уровень убедительности доказательства **D**).

Терапия гидроксикарбамидом снижает частоту развития ОГС на 50% (уровень убедительности доказательства **B**). Регулярная трансфузионная терапия также может снизить частоту развития ОГС (уровень убедительности доказательства **B**).

3.6.7.2. Синдром системной жировой эмболии

Инфаркт и некроз костного мозга – известные осложнения СКБ. Когда инфаркт массивный, некротизированный костный мозг и жир эмболизируют легочные сосуды. Капельки жира могут попасть в системный кровоток, что приводит к развитию синдрома системной жировой эмболии (ССЖЭ). Таким образом, в дополнении к ретиципаторной несостоятельности у пациентов развивается полиорганная недостаточность от эмболов в органах, например, почках и мозге. ССЖЭ может поражать больных даже с легким течением СКБ. Факторы риска развития ССЖЭ (уровень убедительности доказательства **D**) – генотип HbSC, беременность, предшествующее лечение глюкокортикостероидами. Клинические проявления сильно варьируют и зависят от того, какой орган и в какой степени вовлечен. В начале – болевой криз с быстрым появлением лихорадки, гипоксемии, азотемии, поражение печени, изменение сознания или комы. Гематологические черты – прогрессирующая анемия, нормобластоз в периферической крови, тромбоцитопения, ДВС. ССЖЭ

часто подозревается, но достаточно тяжело его подтвердить. Непрямые доказательства ССЖЭ – наличие макрофагов загруженных жировыми включениями в бронхоальвеолярном лаваже, жировые включения в клетках легочных микрососудов или наличие жировых включений в лейкоцитарной массе венозной крови или множественные очаги некроза костного мозга при сканировании. Поражение легких (ОГРС, жировая эмболия легких) часто предшествует или сопровождает ССЖЭ, таким образом начатая трансфузионная терапия гипоксемии у пациентов с ОГС останавливает или предотвращает развитие ССЖЭ.

Лечение ССЖЭ должно быть комплексным и проводиться в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации. Трансфузионная терапия (простые или обменные трансфузии эритроцитной массы) предотвращает летальный исход ССЖЭ при СКБ (уровень убедительности доказательства **В**). Трансфузии эритроцитной массы, снижая концентрацию HbS больного, препятствуют полимеризации HbS, улучшают микроциркуляцию легких и других органов.

3.6.7.3. Поражение бронхов

Гиперреактивность бронхов (астма) не является классическим осложнением при СКБ. В ходе двух больших клинических исследований было выявлено снижение объема форсированного выдоха (ОФВ), после назначения бронходилататоров отмечался значительный прирост ОФВ. Лечение этого осложнения у больных с СКБ проводится по соответствующему стандарту, но с тщательным мониторингом развития вазо-окклюзивных кризов.

3.6.7.4. Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) – состояние, при котором среднее давление в легочной артерии составляет 25 мм рт ст, оно вторично по отношению к СКБ и частота его развития при СКБ не установлена. Частота хронического заболевания легких с развитием «легочного сердца» составляет 4,3%. Наиболее вероятно ЛГ наиболее часто встречается у взрослых больных. Механизм развития ЛГ при СКБ пока не известен. Один или несколько факторов, связанных с СКБ, отвечают за развитие ЛГ: васкулопатия СКБ, хроническая кислородная десатурация или гипервентиляция во время сна, поражение легких при повторных ОГС, повторные эпизоды тромбоэмболии или высокий кровоток по легочной артерии вследствие анемии. Не зависимо от механизма развития ЛГ повышает риск развития «легочного сердца», повторных легочных тромбозов и ухудшение гипоксемии, что увеличивает частоту и тяжесть вазо-окклюзивных событий (болевого криза, ОГС).

Диагноз ЛГ можно предположить у больных с СКБ при аускультативном выявлении акцента второго тона; расширении правых отделов сердца на рентгенограммах органов грудной клетки, ЭКГ или

ЭХО-КГ, или немотивированная десатурация кислорода. При ухудшении ЛГ пациенты жалуются на боль в груди и диспноэ, имеют гипоксимию в покое. Дополнительной проблемой является недостаточность правых отделов сердца, синкопэ и риск внезапной смерти от легочной тромбоэмболии, системной гипотензии или нарушения сердечного ритма. Несмотря на выявляемое ЭХО-КГ регургитацию на трехстворчатом клапане с повышением давления в легочной артерии, диагноз ЛГ требует катетеризации правых отделов сердца.

Лечение ЛГ. Специальных исследований по терапии ЛГ при СКБ не проводилось, используются рекомендации, разработанные для терапии первичной ЛГ, обязательные ингаляции кислорода (постоянные или во время сна) для уменьшения гипоксемии; трансфузионная терапия эритроцитарной массой. Терапия гидроксикарбамидом не предотвращает развитие ЛГ (уровень убедительности доказательства С).

3.6.8 Поражение печени и желчевыводящих путей

Дисфункция печени и желчевыводящих путей – одно из наиболее частых осложнений СКБ. Гепатобилиарные осложнения можно разделить на несколько категорий: связанные с гемолизом, вызванные анемией и ее трансфузионной терапией, последствия «серповидности» и вазо-окклюзии, заболевания несвязанные с СКБ.

3.6.8.1. Холестаз и холелитиаз

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью. Как правило, только по причине гемолиза концентрация билирубина у пациентов СКБ не превышает 4 мг/дл, конъюгированная фракция составляет менее 10%. Заметное увеличение неконъюгированной фракции были зарегистрированы в связи с генетическим дефектом глюкуронилтрансферазной системы (синдром Жильбера).

Ультразвуковое обследование популяций пациентов показало, что начало желчнокаменной болезни приходится на возраст от 2 до 4 лет. С возрастом частота встречаемости желчнокаменной болезни увеличивается, достигая к 18 годам 30%. Распространенность этого осложнения зависит от пищевых привязанностей больных (пациенты, имеющие в рационе питания преобладание растительных волокон, реже имеют холелитиаз) и генотипа заболевания. Ксенобиотики, такие как цефалоспорины третьего поколения, могут кристаллизоваться в просвете желчного пузыря, а различия в использовании таких антибиотиков может объяснить некоторые географические различия в частоте развития холелитиаза. Сонаследование α -талассемии уменьшает степень гемолиза и, соответственно, частоту образования камней в желчном пузыре. Обструкция общего желчного протока часто неполная, поскольку пигментные камни небольшие, но они все же могут вызывать характерные

биохимические изменения холестаза. Желчнокаменная болезнь может протекать с или без панкреатита.

Желчный осадок представляет собой вязкий материал, который не дает акустической тени на УЗИ и может быть предвестником развития желчного камня. Некоторые антибиотики, такие как цефтриаксон, могут способствовать образованию осадка. Исследования у пациентов с СКБ показывают, что в желчном пузыре осадок часто встречается с камнями, но осадок сам по себе может и не прогрессировать в образование камней. Тем не менее, период наблюдения за больными в таких исследованиях мал.

3.6.8.2. Острый и хронический холецистит

Лихорадка, тошнота, рвота и боли в животе – частые проявления при многих заболеваниях печени, кишечника, поджелудочной железы, позвонков, легких и неврологических заболеваний. В таблице 7 представлен перечень заболеваний, которые могут в дебюте иметь выше перечисленные симптомы, и часто встречаются у больных СКБ.

Таблица 7. Причины боли в животе (правый верхний квадрант) и изменения печеночных показателей в биохимическом анализе крови.

Билома
Фокальная нодулярная гиперплазия печени у детей
Грибковое поражение печени
Стеноз печеночной артерии
Инфаркт/абсцесс печени
Тромбоз печеночной вены
Ишемия мезентерик/толстокишечная
Панкреатит
Периаппендикулярный абсцесс
Около толстокишечный абсцесс
Инфаркт/абсцесс легкого
Тромбоз почечной вены

Необходимо проведение тщательного клинического обследования для установления четкого диагноза. Сцинтиграфия печени может быть полезной, но ее использование является спорным из-за высокого процента ложно положительных результатов и низкой прогностической ценности положительного результата. Тем не менее, она имеет высокую отрицательную прогностическую ценность. Ложно положительный результат может возникнуть в результате длительного голодания, тяжелых заболеваний печени, внепеченочной обструкции, хронического холецистита, или наркотического индуцированного спазма сфинктера Одди.

Лечение острого холецистита у больных с СКБ не отличается от его лечения в общей популяции и включает антибактериальную терапию и общая поддерживающая терапия с последующей холецистэктомией через несколько недель после завершения острого эпизода.

Холецистэктомия

Лапароскопическая холецистэктомия для хорошо подготовленного пациента – стандартный подход (уровень убедительности доказательства **В**). Однако симптомы холецистита часто сохраняются после холецистэктомии. Интраоперационная холангиография (ИОХ) имеет ложно положительные результаты в 25% случаев, поэтому необходимо отдавать предпочтение эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) во время лапароскопической холецистэктомии (уровень убедительности доказательства **В**). Агрессивный подход обеспечивает преимущество снижения риска осложнений желчнокаменной болезни, а также устранение болезни желчного пузыря в дифференциальной диагностике боли в правом верхнем квадранте живота.

3.6.8.3. Гепатит

Острый вирусный гепатит у больных с СКБ имеет те же самые клинические проявления, что и в общей популяции. Частота вирусного гепатита В и С у больных с СКБ существенно выше чем в общей популяции, вследствие трансфузионной терапии. В связи с высоким риском инфицирования вирусом гепатита В необходимо обеспечить вакцинацию пациента с СКБ против гепатита В уже в раннем возрасте. Гепатит С у больных СКБ в основном встречается в виде хронического гепатита с исходом в цирроз. Есть опыт трансплантации печени при циррозе у больных с СКБ (уровень убедительности доказательства **D**). При хроническом гепатите С только 25% пациентов имеют незначительное (в пределах 2-х норм) повышение АЛТ/АСТ. Часто хронический гепатит С у больных СКБ имеет внепеченочную манифестацию включая: кожный лейкоцитокластный васкулит, эссенциальную смешанную криоглобулинемию с пурпурой, артралгии, гломерулонефрит и периферическую нейропатию. Лечение гепатита С при СКБ показано при персистирующем повышении активности АЛТ/АСТ и выявлении репликации РНК вируса гепатита С (положительная ПЦР) или признаки хронического гепатита при гистологическом исследовании биоптата печени. Лечение проводится также как и в общей популяции (уровень убедительности доказательства **В**).

Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита у больных с СКБ (уровень убедительности доказательства **D**). Он характеризуется наличием Т-клеточных инфильтратов в перепортальных областях с мостиками фиброза и очагами некроза в гистопрепаратах печени и выраженной поликлональной гаммапатией. Он сочетается с внепеченочными проявлениями в виде артропатии, сыпи и язвами нижних конечностей. Для

пациентов с СКБ эффективным является плазмоферез (уровень убедительности доказательства **D**). Длительный (в течение 24 месяцев) прием преднизолона и азатиоприна вызывал ремиссию клиническую (биохимическую и затем гистологическую) у пациентов с СКБ (уровень убедительности доказательства **D**).

Есть единичные описания острой печеночноклеточной недостаточности с массивными некрозами печени в отсутствие вирусного гепатита. После заменной трансфузии эритроцитной массы отмечается стремительное улучшение как клинически, так биологически (уровень убедительности доказательства **D**).

Острый и хронический холестаз сопровождается многие клинические проявления у больных с СКБ. Бессимптомным пациентам с синдромом холестаза (резкое повышение билирубина, умеренное повышение щелочной фосфатазы и печеночных трансаминаз, без нарушения белковосинтетической функции печени) лечение не требуется, разрешается самостоятельно в течение месяца. При выраженной желтухе, сопровождающейся зудом, оправдано назначение желчегонных препаратов (уровень убедительности доказательства **D**).

Описано несколько случаев прогрессирующего холестаза, которые характеризовались болью в верхнем правом квадранте живота, экстремально высоким содержанием билирубина, резким повышением щелочной фосфатазы, переменным повышением печеночных трансаминаз, часто сопровождались почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и выраженной гипокоагуляцией. Смертность за счет неконтролируемой кровоточивости и печеночноклеточной недостаточности. Лечение – заменные трансфузии эритроцитной массы, плазмоферез со свежзамороженной плазмой, трансфузии тромбоконцентрата (уровень убедительности доказательства **D**). При гистологическом исследовании печени пациентов с холестазом (острым и прогрессирующим) определяется множественные серповидные клетки внутри синусоидов, гиперплазия купферовских клеток с фагоцитозом серповидных эритроцитов.

3.6.8.4. Гемосидероз/гемохроматоз

Посттрансфузионная перегрузка железом и/или сонаследование наследственного гемохроматоза приводят к повреждению печени. Для раннего выявления отложения железа в печени необходимо проводить МРТ в режиме T2* печени не реже 1 раза в год и определение содержания ферритина в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 месяца, а при необходимости и чаще (уровень убедительности доказательства **B**). На значение последнего могут оказывать влияние воспаление, дефицит аскорбата, заболевание печени. При выявлении высокого содержания железа в печени необходимо немедленно начать хелаторную терапию (дефероксамин 40 мг/кг/сут подкожно в течение

8-12 часов или деферазирокс 30-40 мг/кг/сут внутрь ежедневно), при необходимости быстрой нормализации содержания железа в организме – дефероксамин до 100 мг/кг/сут внутривенно капельно в виде непрерывной инфузии в течение 5-7 дней (уровень убедительности доказательства В).

3.6.9 Окклюзия сосудов

Печеночные осложнения, связанные с вазо-окклюзией, имеют большое разнообразие клинических проявлений. Многие больные с СКБ имеют гепатомегалию в течение всей жизни.

Печеночный криз или синдром правого верхнего квадранта (СПВК) проявляется болью в правом верхнем квадранте живота, лихорадкой, желтухой, повышением активности АЛТ/АСТ и гепатомегалией. Он встречается в 10% вазо-окклюзивных кризов. Быстрое снижение активности АЛТ/АСТ отличает это состояние от острого вирусного гепатита. Для дифференциальной диагностики используется КТ печени, при необходимости ангиография портальной системы (уровень убедительности доказательства С). Лечение – симптоматическое (уровень убедительности доказательства С).

Острая секвестрация в печени, редко диагностируемое осложнение вазо-окклюзивного криза, характеризуется стремительно нарастающим увеличением размеров печени в сочетании с быстрым снижением гематокрита/Нв и повышением числа ретикулоцитов. При пальпации печень гладкая, плотность варьирует. Общий билирубин может быть существенно повышенным с преобладанием конъюгированной фракции, повышение активности щелочной фосфатазы до 650 МЕ/л (иногда бывает в пределах нормы), печеночные трансаминазы, как правило, в пределах нормы или слегка повышены. УЗИ и КТ показывают диффузное увеличение печени, при гистологическом исследовании – резко расширенные синусы, заполненные серповидными эритроцитами и эритрофагоцитоз купферовскими клетками. Может быть внутрипеченочный холестаз, некроз гепатоцитов не типичен. Выздоровление происходит весьма часто. Лечение – в тяжелых случаях заменное переливание эритроцитной массы (при простой трансфузии очень высокий риск резкого повышения вязкости крови и общего объема циркулирующей крови при разрешении секвестрационного криза), в средне тяжелых и легких случаях – симптоматическая терапия (уровень убедительности доказательства С).

Острая секвестрация в селезенке

Секвестрация в селезенке – основная причина острого глубокого снижения гемоглобина, что не редко приводит к летальному исходу (у детей одна из основных причин смерти).

Острая секвестрация в селезенке (ОСС) развивается в результате задержки эритроцитов в селезенке с последующим развитием

стремительного снижения Hb (и высоким риском развития гипоксического шока. Диагностическими критериями ОСС можно считать стремительное снижение Hb на 20 г/л относительно исходного, резко выраженный ретикулоцитоз, остро развившаяся спленомегалия. ОСС может возникнуть в любом возрасте начиная с 5 недель жизни, наиболее часто с 3 мес. до 5 лет, часто провоцируется вирусной или бактериальной инфекцией. Обычные клинические проявления при ОСС – внезапная слабость, бледность, тахикардия, тахипноэ и увеличение живота. Смертность при ОСС составляет 20%. Прогностические факторы развития ОСС не определены. Наиболее часто и в более раннем возрасте ОСС развивается у больных с HbSS СКБ, реже при HbSC и S/ β^+ -талассемией (средний возраст 9 лет).

Лечение ОСС (уровень убедительности доказательства В). Лечение должно быть начато немедленно (ОСС может быть фатальным в течение первых часов), главное – коррекция гиповолемии путем трансфузия эритроцитной массы. После трансфузии эритроцитной массы эритроциты «задержанные» селезенкой освобождаются, вместе с этим уменьшаются размеры селезенки и повышается Hb (причем в большинстве случаев выше, чем ожидается с учетом трансфузии). ОСС может повторяться, что зависит от дальнейшего лечения больного: динамическое наблюдение, хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы, спленэктомия (тотальная). Динамическое наблюдение рекомендуется для взрослых больных, т.к. ОСС у них, как правило, средней степени тяжести и развивается существенно реже, чем у детей (уровень убедительности доказательства В). Хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы рекомендуются детям до 2-летнего возраста (уровень убедительности доказательства В). Всем пациентам СКБ в возрасте старше 2 лет при развитии тяжелого ОСС рекомендуется проведение спленэктомии (уровень убедительности доказательства В).

3.6.10 Поражение почек

Почки у больных с СКБ имеют множественные структурные и функциональные нарушения на протяжении всего нефрона. Мозговое вещество почки, место расположения почечных канальцев, сосудов (часто называется *vasa recta*) характеризуется гипоксией, ацидозом, гипертоничностью, что способствует полимеризации HbS и, соответственно, серповидности эритроцитов, что приводит к быстрому нарушению кровоснабжения, а вслед за этим и функции. С возрастом отмечается резкое снижение количества сосудов в этой области, оставшиеся сосуды значительно расширены и спиралевидно извиты и часто слепо заканчиваются. В таблице 8 суммированы все почечные осложнения вызванные СКБ.

Таблица 8. Поражение почек при СКБ

Состояние	Комментарии
<u>Нарушение функции дистального нефрона</u> Гипостенурия Нарушение кислотности мочи Нарушение экскреции калия	Не связана с анемией Неполный дистальный канальцевый ацидоз Развивается несмотря на нормальный ответ на ренин/альдостерон
<u>Субнормальная функция проксимальных канальцев</u> Повышение реабсорбции β_2 -микроглобулина Повышение реабсорбции фосфора Повышение секреции мочевой кислоты Повышение секреции креатинина	Не приводит к патологии
<u>Гемодинамические изменения</u> Повышение скорости тока плазмы в почках Повышение скорости клубочковой фильтрации Снижении фильтруемой фракции	Медируется простагландинами
<u>Гематурия</u>	В 80% случаев развивается в левой почке
<u>Медуллярная карцинома почки</u>	
<u>Папиллярный некроз</u>	Часто приводит к почечной недостаточности
<u>Острая почечная недостаточность</u>	Может сочетаться с рабдомиолизом
<u>Инфекция мочевыводительных путей</u>	Особенно у беременных
<u>Нарушение клубочков</u> Протеинурия Нефротический синдром Хроническая почечная недостаточность	У взрослых больных с возрастом или «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена

Гипостенурия – не способность концентрировать мочу – наиболее частое почечное осложнение СКБ, которое развивается уже в раннем детском возрасте и проявляется в виде энуреза. Нарушение концентрационной функции почек часто сочетается с никтурией. В результате нарушенной способности концентрировать мочу больные с СКБ более чувствительны к дегидратации, фактору который провоцирует развитие вазо-окклюзии. Поэтому больным с СКБ очень важно употреблять много жидкости для компенсации ее потери за счет гипостенурии (уровень убедительности доказательства C).

Ночной энурез

Ночной энурез может быть проявлением гипоксии головного мозга, что происходит за счет пролиферативной эндотелиопатии и может быть одним из проявлений «немых» инсультов у больных с HbSS. Если ночной энурез сохраняется у детей старше 1 года необходимо провести обследование ребенка для исключения патологии мочевыделительной системы, провести анализ питьевого режима ребенка (равномерно распределить жидкость в течении дня), беседу с родителями о необходимости контроля за мочеиспусканиями ребенка (будить ребенка ночью для дополнительного мочеиспускания). Если к 6 годам не удалось купировать ночной энурез, то необходимо проводить исследование sO_2 в ночное время, рекомендовать дополнительную оксигенацию помещения (уровень убедительности доказательства C), при отсутствии ответа на стандартные для купирования ночного энуреза рекомендации рассмотреть вопрос о терапии десмопрессином (уровень убедительности доказательства C).

Дисфункция канальцев

Нарушение кислотности мочи часто встречается у больных СКБ. Обычно пациенты имеют нормальный ответ на альдостерон и ренин. Первично – неполный ацидоз дистальных почечных канальцев, тяжесть нарушения кислотности мочи связана отчасти с тяжестью гипостенурии.

Нарушение экскреции калия не приводит к гиперкалиемии при сохранении функции почек, но при использовании больными гипотензивных препаратов (блокаторы ангиотензин превращающего фермента, бета-блокаторы и калий-сберегающие диуретики) может развиваться гиперкалиемия (уровень убедительности доказательства C).

Повышение секреции креатинина приводит к низкому содержанию креатинина в сыворотке крови и, таким образом, переоценке функции клубочковой фильтрации у больных СКБ. Разница составляет до 30% при оценке скорости клубочковой фильтрации по клиренсу инулина. Эту особенность необходимо учитывать при назначении препаратов, у которых почки – основной путь выведения.

Несмотря на повышение секреции мочевой кислоты пациенты с СКБ часто имеют гиперурикемию и предрасположены к вторичной подагре.

Гематурия – частое осложнение при СКБ, которое развивается в результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек. Она может быть манифестным признаком папиллярного некроза или почечной медуллярной карциномы. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне редко вовлекается билатеральная почка. Лечение включает постельный режим, контроль диуреза (выпито/выделено), при существенной кровопотере – назначение препаратов железа или трансфузии эритроцитной массы (уровень убедительности доказательства C), возможна терапия вазопрессином и

эпсилон-аминокапроновой кислотой (уровень убедительности доказательства **D**). Последние могут вызвать тромбообразование в сосудах почек, поэтому их назначение не желательно. При длительном и жизнеугрожающем кровотечении из почки можно рассмотреть вариант хирургического лечения: резекция кровоточащего сегмента или односторонняя нефрэктомия (уровень убедительности доказательства **C**).

Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS).

Острая почечная недостаточность

ОПН развивается у больных с СКБ как одно из проявлений острого синдрома полиорганной недостаточности (ОСПОН). Этот синдром характеризуется внезапным началом тяжелой дисфункции как минимум двух основных систем организма (например, почки, легкие, печень) в течение острого болевого вазо-окклюзивного криза. Патофизиология ОСПОН – вазо-окклюзия мелких сосудов в органах-мишенях с развитием ишемии паренхимы органов и нарушение их функции. ОПН может сопровождать рабдомиолиз. Лечение – быстрое начало трансфузионной терапии (простая или обменная), позволяет полностью разрешить этот синдром.

Гломерулярные нарушения и хроническая почечная недостаточность

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, - наиболее частая манифестация поражения клубочков у больных СКБ. Более того, до 40% больных СКБ (HbSS) могут перейти в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента могут уменьшить патологические изменения такие, как фокальный или сегментарный гломерулосклероз, снизить экскрецию белка почками у пациентов с ранней манифестацией серповидноклеточной нефропатии. Почечная недостаточность более рано развивается у пациентов с HbSS, чем с HbSC. Предикторами развития ХПН у больных СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия, кроме того высокий риск развития ХПН отмечается у больных с «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена. Стандартного метода лечения нефропатии при СКБ нет. Пригоден любой способ, замедляющий прогрессию заболевания. При наличии нефропатии не рекомендуется использование НПВП, т.к. они существенно снижают скорость клубочковой фильтрации и скорость почечного кровотока у пациентов с СКБ (уровень убедительности доказательства **C**). Есть сообщения о том, что адекватная гипотензивная терапия способствует замедлению прогрессии в ХПН (уровень убедительности доказательства **D**), однако необходимо помнить, что чрезмерное понижение АД и дегидратация приводят к развитию вазо-окклюзии. Содержание эритропоэтина у больных СКБ выше, чем ожидается при данном

содержании Нв, что объясняется сдвигом кривой диссоциации кислорода вправо. При прогрессивном нарушении функции почек больные с СКБ будут нуждаться в терапии эритропоэтином, дозы которого должны быть выше, чем для пациентов без СКБ (уровень убедительности доказательства **D**). При неэффективности эритропоэтина необходимо проводить трансфузии эритроцитной массы не допуская перегрузки объемом (уровень убедительности доказательства **D**). При ХПН у больных СКБ проводят гемодиализ или перитонеальный диализ (уровень убедительности доказательства **C**), трансплантацию почек (уровень убедительности доказательства **D**). Для предотвращения повреждения трансплантированной почки целесообразно проводить заменные трансфузии эритроцитной массы или флеботомии при высоком гемоглобине (уровень убедительности доказательства **D**).

Гидроксикарбамид экскретируется почками, поэтому у больных с нарушением функции почек необходимо более внимательно мониторировать дозу гидроксикарбамида.

3.6.11 Приапизм

Приапизм – стойкая самопроизвольная болезненная эрекция. Средний возраст развития этого осложнения 12 лет, к 20 годам 89% мужчин больных СКБ имели один или несколько эпизодов. Причина развития – вазо-окклюзия венозного дренажа полового члена. Приапизм считается длительным, если продолжается более трех часов, кратковременным, если его продолжительность от нескольких минут до трех часов и купируется самостоятельно. Повторные эпизоды приапизма приводят к фиброзу кавернозного тела и импотенции. Необходимо объяснить пациентам, что провоцировать развитие приапизма может полный мочевого пузыря, поэтому необходимо регулярное частое опорожнение мочевого пузыря; длительная сексуальная активность; наркотики и сильнодействующие препараты (например, кокаин, алкоголь, тестостерон, психотропные препараты, силденафил); инфекция мочевыделительной системы, травма уретры. При коротких эпизодах приапизма рекомендуется пить дополнительный объем жидкости, принять внутрь анагетик, и, как только начался эпизод, немедленно помочиться (уровень убедительности доказательства **D**). При длительном приапизме – экстренная госпитализация, если детумесценция не произошла в течение 1 часа после обращения в стационар, необходимо проведение пункции кавернозного тела (процедура должна быть проведена в течение 4-6 часов с момента начала; используется игла размером 23G, после аспирации крови необходимо промыть каверны раствором эпинефрина в физиологическом растворе в разведении 1:1000000) (уровень убедительности доказательства **D**). В случае не эффективности рекомендуется автоматическая заменная трансфузия эритроцитной массы для быстрого снижения концентрации HBS менее 30%. Повторные эпизоды

приапизма приводят к импотенции. При необходимости частых пункций и орошений кавернозного тела можно использовать шунтирующую процедуру (процедура Винтера, шунт накладывается между головкой пениса и дистальной частью кавернозного тела с помощью Tru-cut биопсийной иглы, что позволит крови поступать минуя кавернозное тело в губчатое тело) (уровень убедительности доказательства **D**). Для купирования приапизма можно дополнительно использовать препараты α -агонисты и β -агонисты, например, тербуталин (уровень убедительности доказательства **D**), α -агонист этилефрин в виде инъекции в кавернозный синус (уровень убедительности доказательства **D**).

Осложнение приапизма и его лечения – кровотечение из мест пункции или шунтирования, инфекции, некроз кожи, повреждение и стриктуры уретры, фистулы и импотенция. В случае импотенции возможно имплантация протеза (уровень убедительности доказательства **D**).

Сочетание СКБ, приапизма, заменной трансфузии и неврологического осложнения названо ASPEN синдром.

Профилактика развития приапизма. Есть публикации о положительном эффекте для предотвращения повторных эпизодов псевдоэфедрина в дозе 30 мг/сут внутрь на ночь, инъекции леупролида (аналог гонадотропин-высвобождающего гормона, который угнетает гипоталамо-тестикулярную связь и продукцию тестостерона) (**D**), силбестрола в дозе 5 мг/сут внутрь в течение 3-4 дней далее поддерживающая существенно меньшая доза (уровень убедительности доказательства **C**), длительная терапия гидроксикарбамидом (уровень убедительности доказательства **C**).

3.6.12 Поражение костей и суставов

Хронический гемолиз при СКБ приводит к гиперплазии эритроидного ростка костного мозга, что сопровождается деформацией костей, более заметной на голове. Нарушение роста верхней челюсти приводит к протрузии резцов и нарушению прикуса. В длинных костях остеопения предрасполагает к патологическим переломам костей. Аналогичные изменения наблюдаются и в телах позвонков, что сопровождается компрессионными переломами, приводящими к уплощению и кифотической деформации позвоночника. Протрузия головки бедренной кости с одной или двух сторон у пациентов с СКБ, также объясняется остеопенией вследствие эритроидной гиперплазии.

Аваскулярный некроз головок плечевой и бедренной костей может произойти при любом генотипе СКБ. Головка плечевой кости чаще повреждается у пациентов старшей возрастной группы. При сохраняющихся болях в плечевом и/или тазобедренном суставах необходимо проведение МРТ соответствующего сустава с определением радиологической стадии поражения (уровень убедительности доказательства **C**). Пациентам необходим охранительный режим,

физиотерапевтические процедуры, адекватное обезболивание (уровень убедительности доказательства С), при выявлении 3 и выше стадии поражения сустава – ортопедическое хирургическое лечение (уровень убедительности доказательства С).

Метафизарные и диафизарные инфаркты

Кости и суставы – основные места боли при вазо-окклюзионных кризах. Внезапный инфаркт сопровождается острой болью и другими симптомами, сходными с остеомиелитом. Наиболее часто инфаркты происходят в позвонках, костях таза, длинных костях (наиболее часто плечевая кость, берцовая кость, бедренная кость; указаны по мере снижения частоты поражения), при этом чаще поражаются дистальные отделы. Клинически отмечается – отечность, уплотнение и повышение температуры кожи над очагом, снижение объема движения в близлежащем суставе. В отличие от остеомиелита лихорадки как правило не наблюдается, редко может быть субфебрилитет, крайне редко отмечается левый сдвиг в лейкоцитарной формуле. Специфической рентгенологической картины нет, поэтому дифференцировать от острого остеомиелита весьма сложно.

Дактилит или синдром «руки-ноги» отмечается только у новорожденных и детей раннего возраста. Одновременно может быть поражена одна или все 4 конечности. Клинические проявления – боль в пястных, плюсневых и фаланговых костях рук и ног, отечность типично располагается по тыльной поверхности кисти и стопы, продолжаясь на пальцы. Рентгенологически отмечается утолщение надкостницы и «изъеденность молью» пораженной костью. Симптомы обычно проходят через 1-4 недели без каких-либо последствий. Лечение – гидратация и обезболивание (уровень убедительности доказательства С). Развитие дактилита в течение первых 2 лет жизни свидетельствует о тяжелом течении СКБ в будущем (уровень убедительности доказательства С).

Диагностика костных осложнений

Наиболее информативной является использование МРТ, в ее отсутствие УЗИ, что позволяет в ранние сроки выявить остеонекроз и аномалии костей и суставов у детей (уровень убедительности доказательства В).

3.6.13 Трофические язвы нижних конечностей

Трофические язвы нижних конечностей у детей встречаются редко. Трофические язвы как правило двухсторонние, локализованы в области лодыжек. Они могут быть как безболезненными, так и сопровождаться интенсивной болью. Патогенез до конца не ясен, наиболее вероятно они являются следствием нарушения микроциркуляции серповидными эритроцитами и низкой оксигенации тканей. Не исключается роль дефицита цинка в их развитии. Терапия гидроксикарбамидом или программной заместительной терапией

эритроцитной массы не влияют на частоту развития и степень тяжести трофических язв (уровень убедительности доказательства **В**).

В случае их развития необходимо обеспечить адекватное обезболивание, постоянную обработку поверхности язвы антисептиками, при необходимости использование антибактериальных средств (местное использование антибактериальных препаратов (крем, гель, мазь и т.п.) не желательно, т.к. очень часто к ним вырабатывается устойчивость микроорганизмов раневой поверхности, при необходимости назначается системная антибактериальная терапия), физиотерапия для сохранения подвижности голеностопного сустава и нормализации венозного оттока (уровень убедительности доказательства **С**), назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки (уровень убедительности доказательства **В**). Если язва не эпителизируется на фоне проводимой терапии, рекомендуется регулярная трансфузионная терапия эритроцитной массой в течение 3-6 месяцев (желательно чтобы HbS присутствовал в концентрации менее 50%, а общий Hb был более 100 г/л) (уровень убедительности доказательства **С**). Терапия аргината бутиратом (препарат существенно повышающий синтез HbF) показала наилучший результат в повышении HbF и профилактике развития язв нижних конечностей (уровень убедительности доказательства **В**).

3.7 Диспансерное наблюдение

После установления диагноза, выбора лечебной тактики, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность - гематолога) по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно (пожизненно). Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением самого заболевания и проводимой терапии, так и обучены правилам оценки и контроля боли. Особое место должно быть уделено Профилактической вакцинации, которая проводится в соответствии таблицей 7. Необходимые мероприятия при диспансерном наблюдении представлены в таблице

Наблюдение за больным ребенком должно осуществляться в специализированном гематологическом центре. В течение первых 2-х лет жизни (период интенсивной иммунизации) ребенок должен осматриваться гематологом каждые 2-3 месяца, далее каждые 6 месяцев, при необходимости чаще (уровень убедительности доказательства **С**).

При осмотре (первичном или при динамическом наблюдении) необходимо документировать

1. анамнестические данные:

- клинические проявления СКБ на момент осмотра, какие и какой степени тяжести эпизоды (болевые кризы, недомогания и т.п.) были за прошедшее с момента последнего осмотра время;
- наличие/отсутствие головных болей, приапизма, болей в животе, ночного энуреза, каких-либо неврологических проявлений, которые могли бы свидетельствовать о возможном инсульте;
- выполняются ли рекомендации по пенициллинопрофилактике;
- соблюдаются ли рекомендации по вакцинопрофилактике, как переносились вакцинации;
- как купируют боль и лихорадку дома;
- как часто пропускает ребенок школу и по какой причине;
- тесты для оценки когнитивных функций, успеваемость в школе;
- какие физические упражнения выполняются ребенком и/или посещение каких спортивных секций;
- планируются ли поездки (если да, то куда).

2. данные физикального осмотра:

- рост, масса тела, физическое развитие;
- степень выраженности бледности, желтухи, размеры печени и селезенки, наличие шума в сердце;
- артериальное давление.

Проведение лабораторного и инструментального обследования (не реже чем 1 раз в 12 месяцев):

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (на первом году жизни 1 раз в месяц, на 2-м и 3-м году жизни – 1 раз в 2 месяца, далее 1 раз в 6-12 месяцев);
2. электрофорез (ВЭЖХ) гемоглобина (до 3 лет - 1 раз в 6 месяцев, старше 3 лет – 1 раз в год, при фармакологической стимуляции синтеза HbF в любом возрасте ежеквартально);
3. группа крови, резус-фактор, расширенное фенотипирование эритроцитов по редким группам для возможности индивидуального подбора донора в случае необходимости трансфузии эритроцитарной массы (при первичной постановке на учет в гематологический центр, далее перед трансфузиями эритроцитарной массы);
4. общий анализ мочи (1 раз в 12 месяцев);
5. биохимический анализ крови (общий билирубин, непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, мочевины, креатинин, мочевая кислота) (1 раз в 12 месяцев);
6. УЗИ органов брюшной полости и почек (1 раз в 12 месяцев);
7. ТКИ кровотока по сосудам головы (начиная с 2-х летнего возраста ежегодно);

8. ЭХО-КГ (при отсутствии шума аускультативно ежегодно всем начиная с 15 лет; при выслушивании шума в любом возрасте и далее по показаниям);
9. МРТ головного мозга с контрастным усилением, при необходимости в ангиорежиме при скорости кровотока по средней мозговой артерии более 200 см/сек.

Профилактика инфекций:

1. Пенициллинопрофилактика – дети раннего возраста, начиная с 2 месячного возраста, должны получать пенициллин V (дозовый режим: <1 года - 62,5 мг два раза в сутки; 1-5 лет - 125 мг два раза в сутки; >5 лет - 250 мг два раза в сутки (уровень убедительности доказательства **A**); пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема);
2. Вакцинопрофилактика (табл. 9). Вакцинация против пневмококковой инфекции – на первом году жизни – конъюгированная пневмококковая вакцина, начиная с 2 лет (24-27 мес.) и далее каждые 5 лет введение полисахаридной пневмококковой вакцины (уровень убедительности доказательства **B**). Вакцинация против гепатита В в соответствии с национальным календарем прививок (уровень убедительности доказательства **C**). Ежегодная вакцинация против гриппа (уровень убедительности доказательства **C**).

Таблица 9. Рекомендуемый график вакцинопрофилактики детей с СКБ (уровень убедительности доказательства **B,C**)

Вакцина	Возраст введения
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + конъюгированная вакцина против 13 серотипов пневмококка	3 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + вакцина против менингококковой инфекции тип С	4 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + конъюгированная вакцина против 13 серотипов пневмококка + вакцина против менингококковой инфекции тип С	5 мес.

Вакцина против гепатита В* + вакцина против гемофильной тип В инфекции + вакцина против менингококковой инфекции тип С	12 мес.
Вакцина против кори, краснухи и паротита + вакцина против гепатита В* + конъюгированная вакцина против 13 серотипов пневмококка	13 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + Вакцина против гепатита В*	18 мес.
Вакцина против полиомиелита + 23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	2 года
Вакцина против полиомиелита, дифтерии, столбняка	6 лет
23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	7 лет
Вакцина против дифтерии, столбняка	11 лет
23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	12 лет
Вакцина против дифтерии, столбняка** + 23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина***	17 лет
Вакцина против гриппа	Ежегодно, начиная с 6 мес.

* если вакцинация не проведена на первом году жизни; ** далее каждые 10 лет жизни;

*** далее каждые 5 лет жизни.

3. Санация очагов инфекции (зубная полость, миндалины, аденоиды, придаточные пазухи носа, мочевыводящая система). Очаги хронической инфекции как правило провоцируют развитие тяжелых вазо-окклюзивных кризов, могут быть причиной сепсиса.

Раннее выявление инсульта (уровень убедительности доказательства **A-B**):

1. у пациентов детского возраста с увеличением скорости кровотока по средней мозговой артерии более 200 см/сек. риск развития инсульта в ближайшие 3 года возрастает на 40%, поэтому начиная с 2-х летнего возраста ежегодно необходимо проведение транскраниального дуплексного (доплеровского) исследования (ТКИ) кровотока по сосудам головы; при скорости кровотока по средней мозговой артерии менее 170 см/сек исследование повторяется через 1 год, при скорости кровотока 170-199 см/сек необходимо повторить исследование через 1-4 месяца, при сохранении результата и при возрасте пациента старше 10 лет необходимо проведение МРТ (уровень убедительности доказательства **A**);

2. при отсутствии возможности проведения ТКИ и при выявлении отклонений от нормальных значений скорости кровотока по магистральным сосудам головы – проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением или в режиме ангиографии (уровень убедительности доказательства **В**).

Физическое развитие

У детей с СКБ часто наблюдаются нарушение роста, гипонутритивный статус и задержка скелетного и полового созревания. Задержка физического развития начинает проявляться с 6 мес. возраста, возможно за счет сниженной абсорбции нутриентов и/или повышения активности обмена веществ, часто анорексия сопровождается повышением температуры и болевые эпизоды.

При наличии хронического гемолиза пациенты должны получать фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сутки ежедневно (или 5 мг/сут по 10 дней ежемесячно) для предотвращения развития ее дефицита (уровень убедительности доказательства **С**).

Исследования показали, что у детей в препубертаный период недостаточно содержится жировой и мышечной ткани. Добавление в рацион питания пациентам до 18летнего возраста цинка сульфата (дозовый режим: 10 мг/сут в течение 1 месяца 2 раза в год) приводит к улучшению ростовесовых показателей, снижению количества инфекционных эпизодов (уровень убедительности доказательства **В**).

Необходимо контролировать фосфорно-кальциевый обмен, обеспечивать достаточное пребывание ребенка на солнце, дотацию витамина Д (400 МЕ ежедневно на первом году жизни, далее по 200 МЕ до 50 летнего возраста), адекватное содержание кальция в рационе питания (**С**).

У пациентов с HbSS отмечается задержка пубертата на 2-3 года, у HbSC – на ~6 месяцев. Задержка созревания скелета в период пубертата продляет период роста длинных костей, что позволяет достичь приемлимый конечный рост пусть и с задержкой во времени. При отсутствии признаков пубертата у девочек в возрасте 14 лет, у мальчиков в возрасте 14,5 лет необходимо эндокринологическое обследование, для решения вопроса о необходимости гормонозаместительной терапии (уровень убедительности доказательства **С**). Если пациент получает регулярные трансфузии эритроцитарной массы, нарушение функции гипофиза и/или гонад может быть вследствие перегрузки железом (уровень убедительности доказательства **В**).

Пациентам с СКБ полезно заниматься физкультурой и спортом (уровень убедительности доказательства **С**), однако при этом необходимо помнить о необходимости сохранения тепла (после интенсивных физических занятий ребенка необходимо укрыть/одеть в теплое для

предотвращения переохлаждения; не рекомендуется плавать в прохладной/холодной воде) и контролировать прием ребенком достаточного количества жидкости для предотвращения дегидратации, что будет способствовать предотвращению развития вазо-окклюзивного криза.

Передача во взрослую сеть медицинских учреждений должна быть постепенной. Планирование и подготовка передачи пациента под наблюдение должно быть начато по достижении ребенком возраста 13-14 лет (уровень убедительности доказательства С); детальная выписка из всей медицинской документации пациента должна быть подготовлена к 15-16 годам (уровень убедительности доказательства С); гематолог из взрослого/подросткового центра должен принимать участие в обсуждении пациента, начиная с 13-14 лет, что позволяет обеспечить преемственность в оказании медицинской помощи и знакомство ребенка с правилами работы центра, который будет в дальнейшем его наблюдать (уровень убедительности доказательства С).

3.8 Анестезия и хирургические вмешательства

Пациенты с СКБ могут нуждаться в хирургических вмешательствах как для лечения осложнений СКБ, так и в связи с несвязанными с СКБ состояниями. Риск развития осложнений и риск смерти от анестезии у таких больных существенно выше, чем в общей популяции, в основном за счет присутствия анемии, способности эритроцитов превращаться в серповидные и закупоривать просвет мелких сосудов и капилляров, наличие хронического повреждения органов у некоторых пациентов, усугубления имеющейся гипоксии и наконец эффекта асплинии. Наиболее высоки риски у пациентов с HbSS и S/ β^0 -талассемией. Проведено много клинических исследований, направленных на снижение риска хирургических вмешательств и анестезии. Частота развития послеоперационных осложнений увеличивается с возрастом больного (~1,3 на каждые 10 лет жизни) (уровень убедительности доказательства С). Осложнения развиваются чаще у больных, которым проводили региональную анестезию, нежели при общей анестезии (уровень убедительности доказательства С). Аденотомия и тонзиллэктомия у пациентов с СКБ расцениваются как оперативные вмешательства высокого риска в связи с кровопотерей, невозможностью пить, потерей жидкости (уровень убедительности доказательства В).

Предоперационная подготовка (уровень убедительности доказательства А)

Обратить внимание на гематокрит, периферическую перфузию и кислородный статус. Минимум за 8 часов до оперативного вмешательства необходимо предоперационное введение жидкостей (гемоделиция), вне зависимости от степени риска оперативного вмешательства проведение

трансфузии эритроцитной массы: при низком риске – простая трансфузия, при среднем и высоком – заменная.

Интраоперационно, Мониторирование АД, ритма и скорости сердечных сокращений, оксигенация, температуры (предупреждение охлаждения) на протяжении всего оперативного вмешательства (уровень убедительности доказательства **В**).

Послеоперационное ведение (уровень убедительности доказательства **А**).
Дыхание кислородом с контролем sO_2 , гидратация и респираторная поддержка/терапия.

3.9 Прогноз

В целом прогноз достаточно благоприятный. Продолжительность жизни ограничена развитием осложнений. Выполнение данных клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. При проведении ТГСК от HLA-совместимого донора выживаемость без заболевания составляет 80-92%.

3.10 Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе: на фоне любой терапии возможно пребывание ребенка/подростка в детском коллективе.

Возможность путешествий, поездок за границу и пребывания в детском оздоровительном лагере ограничена эпидемиологической ситуацией и возможностью непрерывно проводить назначенное лечение (в случае необходимости проведения трансфузий эритроцитной массы).

Возможность нагрузок и занятий спортом: возможны любые виды спорта, кроме тех, которые связаны с перегревом или переохлаждением.

Необходимо обучение по использованию немедикаментозных способов купирования боли (согревающий массаж, теплый/горячий душ или ванна, рефлексотерапия, отвлекающие мероприятия (игры, в т.ч. компьютерные, видео; TV) (уровень убедительности доказательства **С**).

3.11 Выбор профессии

При выборе профессии необходимо учитывать, что ухудшение течения заболевания могут вызвать:

- переохлаждение;
- перегрев;

- длительное неподвижное пребывание на ногах;
- длительное нахождение в обедненном кислородом помещении;
- длительная интенсивная физическая нагрузка;
- длительные безводные промежутки (дегидратация);
- подъем и нахождение на высоте выше 1500 с над уровнем моря в связи со снижением парциального давления кислорода в воздухе.

При вождении автомобиля и работе с другими механизмами необходимо учитывать, что частый прием обезболивающих препаратов, в том числе наркотических, может влиять на концентрацию внимания и скорость реагирования.

3.12 Отношение к рождению детей

Детородная функция не страдает.

Пациенты получающие гидроксикарбамид должны использовать контрацепцию. В случае принятия решения о рождении ребенка гидроксикарбамид должен быть отменен за 1 и более месяцев до зачатия ребенка. Есть описания случаев, когда гидроксикарбамид не был отменен и принимался пациентками в течение всей беременности, пороков развития плода отмечено не было (уровень убедительности доказательства D).

Контрацепция. Методами выбора могут быть пероральные или парентеральные (внутримышечные) контрацептивы, барьерная контрацепция (уровень убедительности доказательства C). Использование внутриматочных устройств не рекомендуется в связи с высоким риском тяжелых осложнений, связанных с СКБ (уровень убедительности доказательства C).

Беременность

Основные осложнения беременности у пациенток с СКБ представлены в таблице 10 (уровень убедительности доказательства A).

Таблица 10. Осложнение беременности у женщин с СКБ

Со стороны матери	Встречаемость	Со стороны плода	Встречаемость
Преэклампсия	14	Выкидыш	6
Эклампсия	1	Мертворожденные	1
Пиелонефрит	<1	Задержка внутриутробного развития (<10 персентиля)	21
Предлежание плаценты	1	Недоношенность (<37 недель)	27
Разрыв мембраны	6		
Преждевременные роды	9		
Острая анемия (снижение Hb на 30% ниже исходного)	3		
Материнская смертность	0,45		

При возникновении беременности необходимо ранее обращение к акушеру-гинекологу для проведения стандартного обследования с целью минимизировать обычные риски развития осложнений беременности. Вместе с тем, учитывая наличие СКБ, дополнительно необходимо провести следующее обследование (уровень убедительности доказательства С): общий анализ крови с расчетом ретикулоцитарного индекса; электрофорез/ВЭЖХ Hb; обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, ферритин сыворотки); биохимический анализ крови (билирубин общий и фракции, мочевины, креатинин, активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, электролиты); КЩС; общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, биохимический анализ мочи; группа крови, резус-фактор и фенотипирование по редким группам крови; скрининг на гепатиты В, С и ВИЧ; титр антител к краснухе; мазок цервикального отделяемого. Через 2 недели должен быть повторный осмотр для определения группы риска. Пациентки низкого риска осматриваются специалистами в течение 1 триместра каждый месяц, во 2 триместре – каждые 2 недели, в 3 триместре – еженедельно.

Показания к трансфузиям эритроцитной массы

В случае неосложненного течения беременности рекомендуется воздержаться от трансфузионной терапии. В случае развития осложнений (преэклампсия, тяжелая анемия, учащение болевых эпизодов) необходимо начать регулярные трансфузии эритроцитной массы. Ранее начало (20 неделя беременности) регулярной трансфузионной терапии показано в случаях многоплодной беременности, выкидыш или мертворожденные в предыдущей беременности, поддержание Hb выше 90 г/л. Требование к эритроцитной массе – тщательная лейкодицепция, индивидуальный подбор с учетом минорных групп крови. Если во время беременности необходимо снизить содержание HbS, а Hb

высокий, то необходимо сначала удалить 500 мл цельной крови, затем трансфузировать 2 дозы эритроцитной массы. Это можно проводить как вручную, так и на сепараторе клеток крови, при этом посттрансфузионный Hb должен быть 100-110 г/л, а HbS 30-40% от общей концентрации Hb.

Прерывание беременности возможно на сроке до 13 недель, обеспечив достаточное обезболивание (уровень убедительности доказательства **C**). На сроке более 13 недель прерывание беременности сопряжено с большими рисками для женщины, описано несколько случаев прерывания – использовалось внутриматочное введение гипертонического раствора мочевины (гипертонический раствор натрия хлорида вводить категорически нельзя, т.к. он спровоцирует криз) и стимуляция сокращения матки простагландином F2 (уровень убедительности доказательства **D**).

Роды

Сердечная функция может быть скопрометирована хронической гипоксией и анемией у большинства пациенток. При необходимости Кесарева сечения, перед операцией нужно провести трансфузию эритроцитной массы (простую или заменную) (уровень убедительности доказательства **B**).

Послеродовый период

В послеродовом периоде не редко требуется заместительная трансфузия эритроцитной массы в связи с большой кровопотерей (уровень убедительности доказательства **C**). Часто послеродовый период у женщин с СКБ осложняется венозной тромбозом, для ее профилактики необходимо в ранние сроки расширять двигательную активность пациенток (уровень убедительности доказательства **C**).

3.13 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Необходимо медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика для предотвращения рождения больного ребенка.

4. Требования протокола

4.1. Модель пациента. Серповидноклеточная болезнь неосложненная

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Серповидноклеточная болезнь
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Суставы

	<p>Снижение объема движений (ограничение, тугоподвижность, анкилоз сустава).</p> <p>Система органов кроветворения и кровь</p> <p>Анемический синдром.</p> <p>Нижние дыхательные пути, легочная ткань и плевра</p> <p>Хроническая легочная недостаточность.</p> <p>Бронхиальная астма</p> <p>Сердце и перикард</p> <p>Хроническая сердечная недостаточность.</p> <p>Крупные кровеносные сосуды</p> <p>Артериальная гипертензия.</p> <p>Легочная гипертензия.</p> <p>Печень и желчевыводящие пути</p> <p>Белково-синтетическая недостаточность печени.</p> <p>Желчнокаменная болезнь.</p> <p>Холесцистит.</p> <p>Мужские половые органы</p> <p>Приоризм,</p> <p>Импотенция.</p> <p>Центральная нервная система и головной мозг</p> <p>Инсульт/инфаркт мозга</p> <p>Кровоизлияние внутрижелудочковое</p> <p>Органы зрения</p> <p>Снижение остроты зрения.</p> <p>Слепота.</p> <p>Кровоизлияние в ткань оболочек глаза.</p> <p>Атрофия радужки.</p> <p>Ретинопатия сетчатки.</p> <p>Почки и мочевыделительный тракт</p> <p>Острая почечная недостаточность.</p> <p>Хроническая почечная недостаточность.</p> <p>Недержание мочи.</p> <p>Полиурия и никтурия.</p> <p>Психическая сфера</p> <p>Нарушение познавательных функций.</p> <p>Нарушение мнестико-интеллектуальных функций.</p>
Код по МКБ-10 [1]	<p>D57</p> <p>D56.1 (S-β-талассемия)</p>

4.1.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анамнестические данные

Наличие в семье носителей аномального гемоглобина HbS;
Частота и интенсивность болевых эпизодов;
Наличие/отсутствие головных болей, приапизма, болей в животе, ночного энуреза, каких-либо неврологических проявлений, которые могли бы свидетельствовать о возможном инсульте;
Выполнение вакцинопрофилактики;
Успеваемость в школе.

Объективные данные

Рост, масса тела, физическое развитие;
Степень выраженности бледности, желтухи, размеры печени и селезенки, наличие шума в сердце;
Артериальное давление.

Лабораторные данные

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, числа ретикулоцитов;
Электрофорез или ВЭЖХ гемоглобина;
Общий анализ мочи;
Исследование глобиновых генов;
Биохимический анализ крови (функция печени и почек);
ТКИ кровотока по сосудам головы;
МРТ головного мозга (при подозрении на инсульт/инфаркт мозга, внутричерепное кровоизлияние)

4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 11, для диагностики в амбулаторных условиях в таблице 12.

Таблица 11. Диагностика в стационаре, в том числе дневном стационаре

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	100
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и	1	100

	уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара		
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	100
A01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови	1	100
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	100
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
A12.05.012.001	Выявление точечных мутаций в гене глобина	0,3	100
A12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина	1	100
A12.05.012.003	Количественная оценка соотношения типов гемоглобина	1	100
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	100
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,8	100
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	100
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	100
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	100
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,5	100
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,300	100
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,300	100
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,3	100
A12.05.011	Исследование	0,500	100

	железосвязывающей способности сыворотки		
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	0,500	100
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,5	100
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	0,5	100
	Исследование содержания витамина В12 в сыворотке крови	1	100
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	1	100
A05.04.001	Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)	0,1	100
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,2	100
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,2	100
A12.05.009	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	0,5	100
	МРТ печени в режиме T2*	0,5	100
	МРТ миокарда в режиме T2*	0,5	100

Таблица 12. Диагностика в амбулаторных условиях

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	100
B01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1	100
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	100
A01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови	1	100
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	100
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.004	Анализ крови биохимический	1	100

	общетерапевтический		
A12.05.012.001	Выявление точечных мутаций в гене глобина	0,3	100
A12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина	1	100
A12.05.012.003	Количественная оценка соотношения типов гемоглобина	1	100
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	100
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,8	100
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	100
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	100
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	100
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,5	100
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,300	100
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,300	100
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,3	100
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,500	100
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	0,500	100
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,5	100
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	0,5	100
	Исследование содержания витамина B12 в сыворотке крови	1	100
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	1	100
A05.04.001	Магнитно-резонансная	0,1	100

	томография суставов (один сустав)		
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,2	100
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,2	100
	MPT печени в режиме T2*	0,5	100
	MPT миокарда в режиме T2*	0,5	100

4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Все больные с СКБ являются кандидатами для проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), как единственного радикального метода лечения данного заболевания. В случае принятия решения о проведении ТГСК пациенту, ранее получавшему заместительную терапию донорской эритроцитной массой или фармакологическую стимуляцию синтеза фетального гемоглобина необходимо тщательно оценить соматический статус больного в соответствии с клиническими рекомендациями по проведению ТГСК. При невозможности проведения ТГСК пациенты получают консервативное лечение, направленное на снижение доли HbS в кровотоке: медикаментозное (фармакологическая стимуляция синтеза фетального гемоглобина) снижение доли HbS в эритроцитах больного, или на замещение донорскими эритроцитами части собственных эритроцитов, содержащих аномальный HbS, с соответствующим параллельным выведением излишка железа. Фармакологическая стимуляция синтеза фетального гемоглобина может быть проведена пациентам старше 2-х лет с использованием гидроксикарбамида. Трансфузии эритроцитной массы – эффективный метод лечения острых, потенциально летальных случаев анемии, тяжелых вазо-окклюзивных кризов различной локализации и некоторых других тяжелых осложнений СКБ. Трансфузии эритроцитной массы должны проводиться по индивидуальному подбору донора лейкодеплитированным продуктом для снижения риска аллоиммунных осложнений. Трансфузионная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться регулярной хелаторной терапией. Особое внимание на всех этапах оказания помощи уделяется адекватному контролю болевых кризов. На амбулаторно-поликлиническом этапе необходимо строго соблюдать мероприятия, направленные на профилактику инфекционных осложнений (включая вакцинопрофилактику),

раннее выявление поражения головного мозга для быстрой модификации проводимого лечения в соответствии с данными клиническими рекомендациями для минимизации последствий поражения ЦНС.

4.1.4. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Для проведения фармакологической стимуляции синтеза фетального гемоглобина целесообразно использовать гидроксикарбамид.

При проведении заместительной трансфузионной терапии требуется своевременный контроль накопления железа и назначение хелаторной терапии.

Особое внимание необходимо уделять купированию болевых кризов. Для купирования боли легкой и средней интенсивности необходимо использовать парацетамол или ибупрофен, при более интенсивной боли используют комбинированные препараты содержащие также кодеина фосфат. Необходимо помнить, что около 20% людей не имеют фермента, необходимого для конвертации кодеина в морфин, в этом случае для купирования интенсивной боли необходима госпитализация в стационар. В некоторых случаях (около 10% случаев) взрослым пациентам требуются наркотические обезболивающие препараты (опиоиды), что требует строго контроля дозы и кратности приема. При тяжелой боли пациент должен получать лечение в дневном стационаре, отделении неотложной помощи поликлиники, что позволяет быстро и интенсивно купировать болевой эпизод.

4.2. Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме (таблица 13).

Таблица 13. Лекарственные средства стационарной (в том числе дневной стационар) помощи.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное Наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
	N02AA	Морфин	**	**	**
	N02AA	Дигидрокодеин	**	**	**
	N01AH	Тримеперидин	**	**	**
	N01AH	Фентанил	**	**	**
	D02AB	Гидроксикарбмид	0,5	1000 мг	365000 мг
	00000	Эритромакс с удаленным лейкоцитарным слоем	0,2	16 доз*	192 дозы
	00000	Эритромакс с удаленным	0,5	2 дозы	24 дозы

		лейкотромбоцитарным слоем			
	V03AC	Деферазирокс	0,4	1000 мг	5000 мг
	V03AC	Дефероксамин	0,1	2000 мг	10000 мг

* для проведения заменного переливания крови указано усредненное количество доз на одну процедуру.

** показанием к применению наркотических анальгетиков является болевой синдром высокой интенсивности. Дозы препаратов определяются в пределах максимальных суточных.

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза анальгетика, препаратов хелаторов железа и объем эритроцитарной массы должны быть рассчитаны пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата и терапевтической цели. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии 12 месяцев (заболевание требует пожизненного лечения).

Требования к лекарственной помощи амбулаторной представлены в заполненной форме (таблица 14).

Таблица 14. Лекарственные средства амбулаторной помощи.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
	N02BE	Парацетамол	0,1	6000 мг	84000 мг
	S01EB	Ибупрофен	0,3	1800 мг	25200 мг
	M01AE	Напроксен	0,1	2000 мг	20000 мг
	M01AB	Диклофенак	0,3	150 мг	1500 мг
	M01AE	Флурбипрофен	0,1	200 мг	2000 мг
	M01AE	Кетопрофен	0,1	75 мг	750 мг
	M01AB	Кеторолак	0,1	30 мг	150 мг
	M01AC	Пироксикам	0,1	20 мг	200 мг
	M01AE	Ибупрофен + Кодеин	0,2	1800 мг	25200 мг
	N02BE	Кодеин + Парацетамол	0,1	6000 мг	84000 мг
	D02AB	Гидроксикарбмид	0,5	1000 мг	365000 мг
	V03AC	Деферазирокс	0,4	1000 мг	5000 мг
	V03AC	Дефероксамин	0,1	2000 мг	10000 мг

4.3. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований по уходу за пациентом и вспомогательным процедурам не предусмотрено.

4.4. Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Основная часть мероприятий проводится амбулаторно-поликлинически под контролем педиатра и врача-гематолога. При тяжелых

болевых кризах СКБ лечение проводится в условиях стационара дневного или круглосуточного. В случае развития острого грудного синдрома (ОГС), сиквестрационного криза или инсульта пациент должен быть госпитализирован в круглосуточный стационар, в котором есть отделения интенсивной терапии и реанимации, станция (отделение) заготовки крови (трансфузиологии), возможность проведения МСКТ и МРТ, в том числе реанимационным больным, возможность мониторировать количественное содержание HbS в крови больного при проведении трансфузионной терапии эритроцитарной массой.

Принимая во внимание тот факт, что СКБ для Российской Федерации является орфанным заболеванием целесообразно направлять пациентов 1 раз в год для оценки качества оказываемой медицинской помощи и проведения при необходимости высокотехнологичного медицинского обследования (например, исследование генов, МРТ в режиме T2*) в аккредитованные для данных целей учреждения.

4.5. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенты с СКБ не нуждаются в специальных диетических назначениях кроме случаев развития печеночных или почечных осложнений. В случае развития указанных осложнений действуют диетические назначения и ограничения из соответствующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.

4.6. Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Группа лекарственных средств основного ассортимента

Код АТХ	Препарат	Уровень доказательности
D02AB	Гидроксикарбмид	A
00000	Эритромаасса с удаленным лейкоцитарным слоем	A
V03AC	Деферазирокс	B
V03AC	Дефероксамин	B

Дополнительный перечень

Код АТХ	Препарат	Уровень доказательности
N02BE	Парацетамол	C
C01EB	Ибупрофен	B
M01AE	Напроксен	B
M01AB	Диклофенак	B

M01AE	Флурбипрофен	В
M01AE	Кетопрофен	В
M01AB	Кеторолак	В
M01AC	Пироксикам	В
N02AA	Морфин	В
N02AA	Дигидрокодеин	В
N01AH	Тримеперидин	В
N01AH	Фентанил	В

5. Графическое, схематическое и табличное представление протокола

Не предусмотрены.

6. Мониторирование протокола

6.1. Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную и стационарную помощь гематологическим больным.

Учреждение, ответственное за мониторингование настоящего протокола, назначают в установленном порядке.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о появлении пациентов, соответствующих данной модели в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинговании являются:

- медицинская документация — карты пациента (приложение В);
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинговании стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение Г) заполняются в медицинских учреждениях, определенных перечнем по оказанию медицинских услуг пациентам с орфанными заболеваниями, ежегодно и передаются в

учреждение, ответственное за мониторинг, не позднее, чем через 2 недели после окончания указанного срока.

В анализ включаются все карты.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят, критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств, исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

6.2. Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена в связи с малым количеством больных, серповидноклеточная болезнь для Российской Федерации является орфанным заболеванием со средней частотой встречаемости примерно 1 пациент на 500 000 населения.

6.3. Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение Г) и передают в соответствии с установленным порядком.

6.4. Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинге. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня, но не реже чем один раз в пять лет. В случае необходимости внесения важных и срочных изменений протокол дополняется отдельной поправкой.

6.5. Порядок включения и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторинг при постановке диагноза СКБ и заполнении на него карты пациента. Исключение из мониторинга проводится в случае смерти пациента с обязательным указанием причин смерти.

В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторинг, с отметкой об исключении пациента из протокола с указанием причины смерти.

6.6. Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7. Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращения действия требований протокола

Протокол не перестает действовать при появлении признаков злокачественного заболевания или другого заболевания, являющегося осложнением проводимой терапии. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола ведения больных.

Протокол перестает действовать после выполнения ТГСК (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ТГСК).

6.8. Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы СКБ и их характеристика представлены в таблице 16.

Таблица 16. Возможные исходы СКБ и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимущества и этапность оказания медицинской помощи
Выздоровление	80-92	Выполнение ТГСК	<18	Пациент ведется по протоколу ТГСК
Медикаментозная стабилизация	70	Отсутствие клинических проявлений заболевания	1	Пациент ведется по данному протоколу совместно с

				участковым педиатром, терапевтом
Летальный исход	10	Наступление смерти в результате осложнений	В любом возрасте	—

6.9. Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.10. Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.11. Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение А (обязательное)

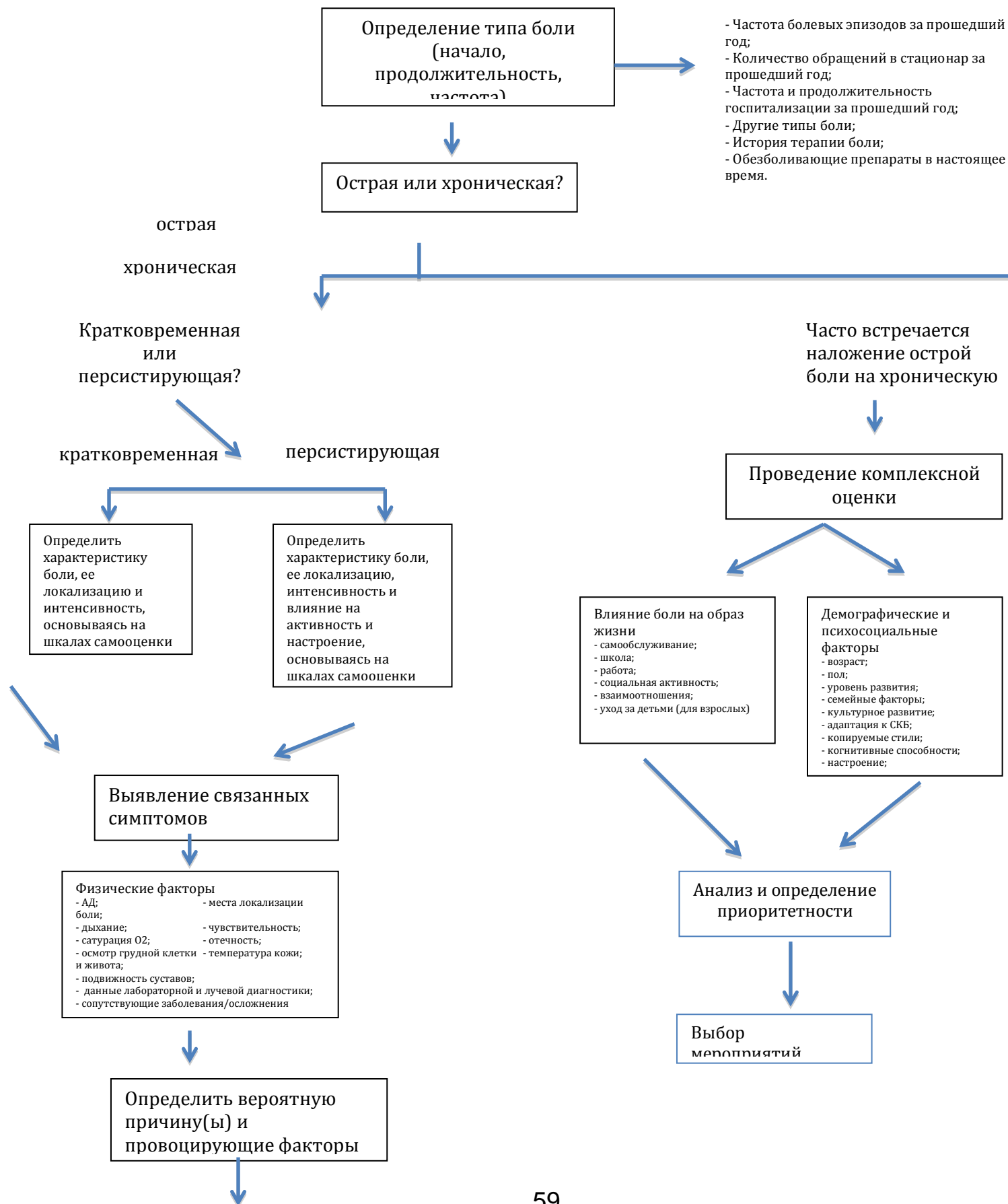
Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

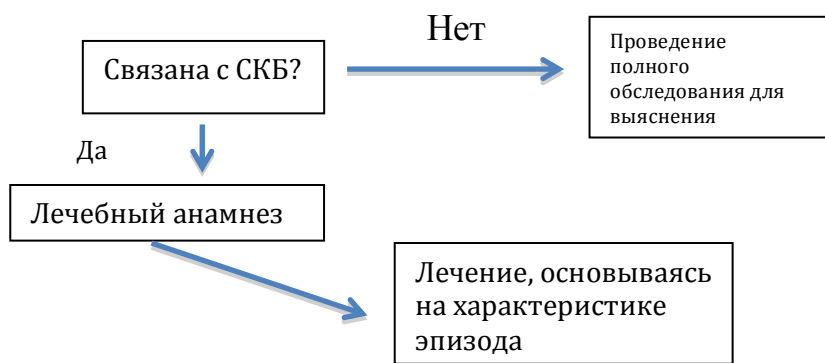
Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства *A* – доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства *B* – относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства *C* – достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства *D* – достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства *E* – веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Приложение Б (справочно)

Алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациента с СКБ.











Приложение В (справочно) Оценка интенсивности боли

В1. Шкала для самооценки интенсивности боли для детей (из Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein ML, Ahmann E, DiVito-Thomas PA: Whaley and Wong's Nursing Care of Infants and Children, ed. 6, St. Louis, 1999, Mosby, p. 1153).

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale

					
0	1	2	3	4	5
NO HURT	HURTS LITTLE BIT	HURTS LITTLE MORE	HURTS EVEN MORE	HURTS WHOLE LOT	HURTS WORST

0-10 Numeric Pain Intensity Scale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
_____		_____		_____		_____		_____		_____
No Pain	Mild Pain			Moderate Pain			Severe Pain		Worst Possible	

В2. Карта оценки боли для подростков и взрослых (заимствовано из Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, et al. The Memorial Pain Assessment

Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. Cancer 1987;60:1151-1158)

Карта оценки боли для подростков и взрослых

<p>4 Шкала настроения</p>  <p>Ужасное настроение Отличное настроение</p> <p>Отметьте на шкале Ваше настроение</p>	<p>2 Описание боли</p> <table border="0"> <tr> <td>Умеренная</td> <td>Едва заметная</td> </tr> <tr> <td>Сильная</td> <td>Боль отсутствует</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Не острая</td> </tr> <tr> <td>Мучительная</td> <td>Острая</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Слабая</td> </tr> </table> <p>Обведите слово, описывающее Вашу боль</p>	Умеренная	Едва заметная	Сильная	Боль отсутствует	Не острая		Мучительная	Острая	Слабая	
Умеренная	Едва заметная										
Сильная	Боль отсутствует										
Не острая											
Мучительная	Острая										
Слабая											
<p>1 Шкала Боли</p>  <p>Минимальная боль Максимальная боль</p> <p>Отметьте на шкале, насколько сильно Вам больно</p> <p>Разрежьте страницу по линии таким образом, чтобы показывать пациенту каждую картинку отдельно в указанном порядке</p>	<p>3 Шкала облегчения боли</p>  <p>Лучше не стало Совсем не болит</p> <p>Отметьте на шкале, насколько Вам стало лучше</p>										

В3. Карта многосторонней оценки острой боли

1. Отметьте число, которое характеризует Вашу боль сейчас

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нет боли							нестерпимая боль			

2. Отметьте число, которое характеризует Ваше обезболивание

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нет							полное обезболивание			
обезболивания										

3. Отметьте число, которое лучше характеризует Ваше настроение

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
кошмарное					отличное					

4. Отметьте число, которое характеризует Вашу сонливость.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нет					сонный					

5. Заштрихуйте на рисунке месте где Вы чувствуете боль



Лицо



Спина

6. Отметьте на рисунке «X» место, где самая интенсивная боль

Приложение Г
Форма карты пациента

Наименование Медицинской организации _____

Наименование отделения _____

История болезни № _____

(при переводе указать — из _____ в _____)

Фамилия, инициалы пациента

Дата рождения _____ Пол Муж Жен

Возраст начала клинических проявлений

Госпитализация: экстренная, плановая (подчеркнуть)

Направлен _____

Диагноз (указывается полностью).

основной

осложнение основного

сопутствующий

ДАННЫЕ ОСМОТРА

Физическое развитие:

масса тела _____ кг; рост _____ см

Наличие трофических язв (при наличии указать площадь и локализацию)

_____ ; дактилита _____ (казать локализацию)

ОБСЛЕДОВАНИЕ

При постановке диагноза

Код услуги	Наименование услуги	Дата	Результат
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый		
A12.05.012.001	Выявление точечных мутаций в гене глобина		
A12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина		
A12.05.012.003	Количественная оценка соотношения типов гемоглобина		
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным		

	доплеровским картированием кровотока		
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови		
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови		

При контроле эффективности и безопасности проводимой терапии

Код услуги	Наименование услуги	Дата	Результат
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый		
A12.05.012.003	Количественная оценка соотношения типов гемоглобина		
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока		
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови		
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови		
	MPT печени в режиме T2*		
	MPT миокарда в режиме T2*		

Назначенная терапия

В случае проведения фармакологической стимуляции синтеза фетального гемоглобина необходимо указать:

препарат _____, доза _____ мг/кг/сут, длительность приема дозы _____ дней, получен или нет эффект, в случае достижения эффекта указать дозу _____ мг/кг/сут; HbF _____%, Hb _____ г/л, MCV _____ фл, MCH _____ пг, число ретикулоцитов _____%

В случае проведения заместительной терапии указать:

суммарный _____ объем _____ за _____ год _____ (мл)

интервал с которым проводились переливания донорской эритроцитной массы (недели) _____

метод проведения трансфузий: простые; заменные (не нужно зачеркнуть)

концентрация HbS до переливания _____ %

концентрация HbS после переливания _____% (указывается средняя величина за год наблюдения)

хелаторная терапия не проводилась / проводилась (не нужное зачеркнуть)

если проводилась указать:

препарат _____

доза

(мг/кг/сут) _____

В случае достижения одного из ниже перечисленного указать дату:

Исход	Дата наступления	Примечание
медикаментозная компенсация		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
ТГСК		указать тип ТГСК
летальный исход		указать причину смерти
Развитие осложнения		Указать какое

ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИ МОНИТОРИРОВАНИИ	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да	нет	Примечание
	Выполнение сроков выполнения услуг	да	нет	
	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	да	нет	
	Адекватность выбора терапии	да	нет	
	Комментарии:			
	_____ (дата)	_____ (подпись)		

Библиография

1. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994)
2. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011 г.)
3. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа
4. Amrolia P.J., Almeida A., Halsey C. et al. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part 1: current and future treatment options // Br. J. Haematol. - 2003. - Vol. 120. - P. 725.
5. Hsieh M.M., Kang E.M., Fitzhugh C.D. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361.-P. 2309.
6. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin M.T. Sickle-cell disease // Lancet. — 2010.-Vol. 376,- P. 2018.
7. Wang C.J., Kavanagh P.L., Little A.A. et al. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128. — P. 484.
8. de Montalembert M., Ferster A., Colombatti R. et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children //Am. J. Hematol. — 2011. — Vol. 86. — P. 72.
9. Steinberg M.H. In the clinic. Sickle cell disease // Ann. Intern. Med. — 2011.-Vol. 155.- P. ITC31.
10. The management of sickle cell disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources. NIH publication 04-2117, revised 2004. This reference is also available for downloading or purchase at: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/ (Accessed on June 25, 2009).
11. Wong W.Y., Overturf G.D., Powars D.R. Infection caused by Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 14.-P. 1124.
12. Vemacchio L., Neufeld E.J., MacDonald K. et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease // J. Pediatr. — 1998.-Vol. 133.-P. 275.
13. Marcinak J.F., Frank A.L., Labotka R.L. et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17-month-old infants with sickle cell diseases // J. Pediatr. — 1991. — Vol. 118.-P. 69.
14. Bjornson A.B., Falletta J.M., Verter J.I. et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis //J. Pediatr. - 1996. - Vol. 129. - P. 828.
15. Strouse J.J., Reller M.E., Bundy D.G. et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal

- influenza in children and young adults with sickle cell disease // *Blood*. — 2010.-Vol. 116.-P. 3431.
16. Halasa N.B., Shankar S.M., Talbot T.R. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. - Vol. 44. - P. 1428.
 17. Adamkiewicz T.V., Silk B.J., Howgate J. et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. —P. 562.
 18. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109. — P. 526.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* — 2010. — Vol. 59. — P. 258.
 20. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections // *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. / Eds L.K. Pickering, C.J. Baker, D.W. Kimberlin, S.S Long. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. — P. 571.
 21. Falletta J.M., Woods G.M., Verter J.I. et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II // *J. Pediatr.* - 1995. - Vol. 127. - P. 685.
 22. Bundy D.G., Strouse J.J., Casella J.F., Miller M.R. Burden of influenza- related hospitalizations among children with sickle cell disease // *Pediatrics*. — -Vol. 125.-P. 234.
 23. Committee on Infectious Disease American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances // *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th / Eds L.K. Pickering et al. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. — P. 69.
 24. McCavit T.L., Gilbert M., Buchanan G.R. Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: a survey of sickle cell disease experts // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2013. — Vol. 60. — P. 935.
 25. Riddington C., Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2002:CD003427.
 26. McCavit T.L., Quinn C.T., Techasaensiri C., Rogers Z.R. Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 158.-P. 505.
 27. Ellison A.M., Ota K.V., McGowan K.L., Smith-Whitley K. Pneumococcal bacteremia in a vaccinated pediatric sickle cell disease population // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2012. - Vol. 31. - P. 534.
 28. Morris C., Vichinsky E., Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: is it accurate enough? // *Ann. Emerg. Med.* - 1999. - Vol. 34. - P. 64.
 29. Kawchak D.A., Schall J.I., Zemel B.S. et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2007 - Vol. 107. - P. 843.
 30. Hyacinth H.I., Gee B.E., Hibbert J.M. The role of nutrition in sickle cell disease // *Nutr. Metab. Insights*. — 2010. — Vol. 3. — P. 57.
 31. Claster S., Wood J.C., Noetzli L. et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies // *Am. J. Hematol.* — 2009. — Vol. 84. - P. 344.
 32. Arruda M.M., Mecabo G., Rodrigues C.A. et al. Antioxidant vitamins C and E

- supplementation increases markers of haemolysis in sickle cell anaemia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Haematol.* — 2013. — Vol. 160. - P. 688.
33. van der Dijs P.P., Schnog J.J., Brouwer D.A. et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients // *Am. J. Hematol.* - 1998. - Vol. 59. - P. 192.
 34. Kennedy T.S., Fung E.B., Kawchak D.A. et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2001. - Vol. 23. - P. 165.
 35. Lai A., Fung E.B., Pakbaz Z. et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2006. — Vol. 47. — P. 901.
 36. Osunkwo I., Hodgman E.I., Cherry K. et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease // *Br. J. Haematol.* — 2011. — Vol. 153. — P. 538.
 37. Osunkwo I., Ziegler T.R., Alvarez J. et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study // *Br. J. Haematol.* — 2012. — Vol. 159. — P. 211.
 38. Pegglow C.H., Colangelo L., Steinberg M. et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia // *Am. J. Med.* — 1997, — Vol. 102, — P. 171.
 39. DeBaun M.R., Sarnaik S.A., Rodeghier M.J. et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure // *Blood.* — 2012. — Vol. 119. — P. 3684.
 40. Adams R.J., McKie V.C., Hsu L. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography // *N. Engl. J. Med.* — 1998.— Vol. 339.— P. 5.
 41. Valadi N., Silva G.S., Bowman L.S. et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease // *Neurology.* — 2006. — Vol. 67. - P. 572.
 42. Sampaio Silva G., Vicari P., Figueiredo M.S. et al. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 21. — P. 38.
 43. Klings E.S., Machado R.F., Barst R.J. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014.-Vol. 189.-P. 727.
 44. Liem R.I., Young L.T., Lay A.S. et al. Reproducibility of tricuspid regurgitant jet velocity measurements in children and young adults with sickle cell disease undergoing screening for pulmonary hypertension // *Am. J. Hematol.* — 2010. Vol. 85. — P. 741.
 45. Cohen R.T., Madadi A., Blinder M.A. et al. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease // *Am. J. Hematol.* — 2011. — Vol. 86. — P. 756.
 46. Aguilar C.M., Neumayr L.D., Eggleston B.E. et al. Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale — a modification of the Harris Hip Score // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2005. - Vol. 86. - P. 1369.
 47. Brittenham G.M. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 364. - P. 146.
 48. Lucania G., Vitrano A., Filosa A., Maggio A. Chelation treatment in sickle - cell- anaemia: much ado about nothing? // *Br. J. Haematol.* — 2011 — Vol 154 — P. 545.
 49. Porter J.B., Shah F.T. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 24. — P. 1109.
 50. Porter J., Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell

- disease // Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2013. — P. 447.
51. Berdoukas V., Nord A., Carson S. et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age // Am. J. Hematol. — 2013. — Vol. 88. — P. E283.
 52. Berdoukas V., Farmaki K., Wood J.C., Coates T. Iron chelation in thalassemia: time to reconsider our comfort zones // Expert. Rev Hematol — 2011 -Vol.4,-P. 17.
 53. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? // Transfusion. — 2010. — Vol. 50. — P. 1881.
 54. Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J. et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease // Br. J. Haematol. — 2007. — Vol. 136. — P. 501.
 55. Cohen A.R., Galanello R., Piga A. et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone // Blood. — 2003. — Vol. 102 — P. 1583.
 56. Vichinsky E., Bernaudin F., Forni G.L. et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease // Br. J. Haematol. — 2011. — Vol. 154. — P. 387.
 57. Dubourg L., Laurain C., Ranchin B. et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians // Pediatr Nephrol. - 2012. - Vol. 27. - P. 2115.
 58. Grangd S., Bertrand D.M., Guerrot D. et al. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010 — Vol 25 — P. 2376.
 59. Vichinsky E. Iron overload and iron chelation therapy in pediatric patients // US Hematology. — 2009. — Vol. 2. — P. 64. Online access: http://www.touchbriefings.com/pdf/3324/elliott_vichinsky.pdf
 60. Kwiatkowski J.L. Management of transfusional iron overload — differential properties and efficacy of iron chelating agents // J. Blood Med — 2011 — Vol. 2.-P. 135.
 61. Lai A., Swceters N., Ng V. et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). — 2010. — Vol. 116. — P. 4269.
 62. Davis B.A., Porter J.B. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta- thalassemia // Blood. — 2000. — Vol. 95. — P. 1229.
 63. Pennell D.J., Udelson J.E., Arai A.E. et al. Cardiovascular function and treatment in (3-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association // Circulation. — 2013. — Vol. 128. — P. 281.
 64. 2012 Standards of Care Guidelines for Thalassemia. Published by Children's Hospital & Research Center Oakland, <http://hemonc.cho.org/thalassemia/treatment-guidelines-1.aspx#gsc.tab=0> and <http://hemonc.cho.org/thalassemia/documents/SOCGuidelines2012.pdf> (Accessed on October 08, 2013).
 65. Olivieri N.F., Buncic J.R., Chew E. et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions // N. Engl. J. Med. — 1986.-Vol. 314. - P. 869.
 66. Platt O.S., Thorington B.D., Brambilla D.J. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 11.
 67. Rees D.C., Olujuhunge A.D., Parker N.E. et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease // Br. J. Haematol. — -Vol. 120. - P. 744.
 68. Balias S.K. Treatment of pain in adults with sickle cell disease // Am. J. Hematol. - 1990. - Vol. 34. - P. 49.
 69. Elander J., Lusher J., Bevan D. et al. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important

- role than genuine analgesic dependence // *J. Pain Symptom Manage.* — -Vol. 27.-P. 156.
70. Solomon L.R. Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: an educational void // *Blood.* — 2008. — Vol. 111.-P. 997.
 71. Darbari D.S., Minniti C.P., Rana S., van den Anker J. Pharmacogenetics of morphine: Potential implications in sickle cell disease // *Am. J. Hematol.* — - Vol. 83. - P. 233.
 72. Sutton M., Atweh G.F., Cashman T.D., Davis W.T. Resolving conflicts: misconceptions and myths in the care of the patient with sickle cell disease // *Mt Sinai J. Med.* - 1999. - Vol. 66. - P. 282.
 73. Tamayo-Sarver J.H., Hinze S.W., Cydulka R.K., Baker D.W. Racial and ethnic disparities in emergency department analgesic prescription // *Am. J. Public Health.* - 2003. - Vol. 93. - P. 2067.
 74. Geller A.K., O'Connor M.K. The sickle cell crisis: a dilemma in pain relief // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83. — P. 320.
 75. Pletcher M.J., Kertesz S.G., Kohn M.A., Gonzales R. Trends in opioid prescribing by race/ethnicity for patients seeking care in US emergency departments // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299. — P. 70.
 76. Zempsky W.T. Treatment of sickle cell pain: fostering trust and justice // *JAMA.* - 2009. - Vol. 302. - P. 2479.
 77. Ware M.A., Hambleton I., Ochaya I., Seijeant G.R. Day-care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: a model applicable elsewhere? // *Br. J. Haematol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 93.
 78. Benjamin L.J., Swinson G.I., Nagel R.L. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises // *Blood.* — 2000. - Vol. 95. - P. 1130.
 79. Wright J., Bareford D., Wright C. et al. Day case management of sickle pain: 3 years experience in a UK sickle cell unit // *Br. J. Haematol.* — 2004. — Vol. 126.-P. 878.
 80. Frei-Jones M.J., Baxter A.L., Rogers Z.R., Buchanan G.R. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: emergency department management and pain assessment // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152. — P. 281.
 81. Smith W.R., Penberthy L.T., Bovbjerg V.E. et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 94.
 82. Brookoff D., Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain // *Ann. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 116. - P. 364.
 83. Lynch M.E. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain // *Pain Res. Manag.* — 2005. — Vol. 10. — P. 133.
 84. Gagnon B., Almahrezi A., Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain // *Pain Res. Manag.* — 2003. — Vol. 8. — P. 149.
 85. Moulin D. Use of methadone for neuropathic pain // *Pain Res. Manag.* — 2003. - Vol. 8. - P. 131.
 86. Naik R.P., Streiff M.B., Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know // *J. Thromb. Thrombolysis.* - 2013. - Vol. 35. - P. 352.
 87. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. // *Chest.* — 2008. — Vol. 133.— P. 38IS.
 88. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*-2012.-Vol. 141. - P. c195S.
 89. Brousse V., Elie C., Benkerrou M. et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients // *Br. J. Haematol.* —

90. -Vol. 156.-P. 643.
91. Fernandes A. P., Janudrio J.N., Cangussu C.B. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study // J. Pediatr. (Rio J.). — 2010. — Vol. 86. - P. 279.
92. Pappo A., Buchanan G.R. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia // Pediatrics. — 1989. — Vol. 84. — P. 578.
93. Solanki D.L., Kletter G.G., Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease // Am. J. Med. — 1986.—Vol. 80. — P. 985.
94. Orringer E.P., Fowler V.G. Jr, Owens C.M. et al. Case report: splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease // Am. J. Med. Sci. - 1991. - Vol. 302. - P. 374.
95. Abboud M., Laver J., Blau C.A. Granulocytosis causing sickle-cell crisis // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 959.
96. Adler B.K., Salzman D.E., Carabasi M.H. et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration // Blood. — 2001. — Vol. 97.-P. 3313.
97. Grigg A.P. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/ beta+ thalassemia // Blood. - 2001. - Vol. 97. - P. 3998.
98. Abboud M.R., Taylor E.C., Habib D. et al. Elevated serum and bronchoalveolar lavage fluid levels of interleukin 8 and granulocyte colony- stimulating factor associated with the acute chest syndrome in patients with sickle cell disease // Br. J. Haematol. — 2000. — Vol. 111. — P. 482.
99. Fitzhugh C.D., Hsieh M.M., Bolan C.D. et al. Granulocyte colony- stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium? // Cytotherapy. — 2009. — Vol. 11. — P. 464.
100. Blau C.A. Adverse effects of G-CSF in sickle cell syndromes // Blood. — 2001.- Vol. 97.-P. 3682.
101. Rosenbaum C., Peace D., Rich E., Van Bcsien K. Granulocyte colony- stimulating factor-based stem cell mobilization in patients with sickle cell disease // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2008. — Vol. 14. — P. 719.
102. Kang E.M., Arcman E.M., David-Ocampo V.etal. Mobilization.collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait // Blood. - 2002. - Vol. 99. - P. 850.
103. Platt O.S., Brambilla D.J., Rosse W.F. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330.-P. 1639.
104. Wierenga K.J., Hambleton I.R., Lewis N.A. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study // Lancet. - 2001. - Vol. 357. - P. 680.
105. Quinn C.T., Rogers Z.R., Buchanan G.R. Survival of children with sickle cell disease // Blood. — 2004. — Vol. 103. — P. 4023.
106. DampierC., LeBeau P., Rhee S. etal. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium //Am. J. Hematol. — 2011. — Vol. 86. — P. 203.
107. Serjeant G.R., Higgs D.R., Hambleton I.R. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 642.
108. Yanni E., Grosse S.D., Yang Q., Olncy R.S. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983—2002 // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 154.-P. 541.
109. Quinn C.T., Rogers Z.R., McCavit T.L., Buchanan G.R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease // Blood. — 2010. — Vol. 115.-P. 3447.
110. Makani J., Cox S.E., Soka D. et al. Mortality in sickle cell anemia in Africa: a

- prospective cohort study in Tanzania // PLoS One. — 2011. — Vol. 6. — P.e 14699.
111. Darbari D.S., Kple-Faget P., Kwagyan J. et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients // Am. J. Hematol. — 2006. — Vol. 81. — P. 858.
 112. McAuley C.F., Webb C., Makani J. et al. High mortality from Plasmodium falciparum malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya // Blood. - 2010. - Vol. 116. - P. 1663.
 113. Miller S.T., Sleeper L.A., Pegelow C.H. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 83.
 114. Quinn C.T., Lee N.J., Shull E.P. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort // Blood. — 2008.-Vol. 111.- P. 544.
 115. Quinn C.T., Shull E.P., Ahmad N. et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia // Blood. — 2007. - Vol. 109. - P. 40.
 116. Sebastiani P., Nolan V.G., Baldwin C.T. et al. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease // Blood. — 2007. — Vol. 110. — P. 2727.