

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., Кузьминова Ж.Б., Луговская С.А.

СОДЕРЖАНИЕ

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Общие положения
 - 3.1 Ответственные исполнители
 - 3.2 Общие вопросы
 - 3.3 Клиническая картина
 - 3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике Наследственного сфероцитоза
 - 3.5 Общие подходы (принципы) к терапии Наследственного сфероцитоза
 - 3.6 Дифференциальная диагностика
 - 3.7 Диспансерное наблюдение
 - 3.8 Прогноз
 - 3.9 Социальная и психологическая реабилитация
 - 3.10 Выбор профессии
 - 3.11 Отношение к рождению детей
 - 3.12 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование
- 4 Характеристика требований
 - 4.1 Модель пациента. Наследственный сфероцитоз
 - 4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента
 - 4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи
 - 4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента
 - 4.2 Требования к лекарственной помощи стационарной
 - 4.3 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам
 - 4.4 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом
 - 4.5 Требования к диетическим назначениям и ограничениям
 - 4.6 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента
- 5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола

- 6 Мониторирование протокола
 - 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
 - 6.2 Принципы рандомизации
 - 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
 - 6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол
 - 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
 - 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
 - 6.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола
 - 6.8 Возможные исходы и их характеристика
 - 6.9 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
 - 6.10 Сравнение результатов
 - 6.11 Порядок формирования отчета

Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Приложение Б Фора карты пациента

Приложение В Форма карты пациента

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)**
Диагностика и лечение наследственного сфероцитоза
Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnosis and
treatment of hereditary spherocytosis

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие положения разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) (далее – протоколы), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному с наследственным сфероцитозом.

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

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

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение наследственного сфероцитоза» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов 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.

3.1 Ответственные исполнители:

- Сметанина Наталия Сергеевна — д-р мед. наук, проф., зав. отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

- Масчан Алексей Александрович — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

- Кузьминова Жанна Андреевна — научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Федеральный

научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

- Луговская Светлана Алексеевна — проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

3.2 Общие вопросы

Наследственный сфероцитоз – наследственная гемолитическая анемия вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Распространенность 1:2000 - 1:5000 населения. Большинство людей, имеющих данную патологию, имеет слабо или умеренно выраженный гемолиз. Обычно имеется отягощенный семейный анамнез и типичная клиническая и лабораторная картина, поэтому диагноз может быть поставлен часто достаточно легко, без дополнительных лабораторных исследований. Нетипичные случаи могут потребовать исследования белков мембраны эритроцитов для того, чтобы выявить причину дефекта мембраны, а в отсутствие семейного анамнеза, молекулярно-генетический анализ позволит определить тип наследования. Особенно важно исключить стоматоцитоз, при котором спленэктомия является противопоказанием из-за риска тромботических осложнений.

3.3 Клиническая картина

Клиническое течение НС варьирует по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. Умеренно выраженный НС труден для диагностики, так как у пациентов может быть нормальный гемоглобин и содержание билирубина в сыворотке крови в пределах возрастной нормы. Выявление сфероцитов и большого числа ретикулоцитов в периферической крови помогает подтвердить диагноз. При отсутствии сфероцитов и

ретикулоцитоза в периферической крови нельзя полностью исключить НС с бессимптомным течением. Иногда умеренно выраженный НС может сопровождаться другими заболеваниями, для которых характерна спленомегалия, например, инфекционный мононуклеоз. Необходимо учитывать и другие возможные причины хронического гемолиза, особенно врожденную дисэритропоэтическую анемию типа II (CDAII), если изменения в мазке периферической крови не типичны. Несколько случаев были ошибочно диагностированы в прошлом, с дальнейшей правильной постановкой диагноза только когда не был получен ответ на спленэктомию.

Возраст постановки диагноза НС также весьма варьирует. В большинстве случаев – детский и подростковый возраст, но может быть и во взрослом возрасте, даже на седьмом – девятом десятилетии жизни, т.к. НС не всегда рассматривается как причина образования камней в желчном пузыре и спленомегалии. Бессимптомное течение НС выявляется (особенно в детском возрасте) после апластического криза, вызванного парвовирус В19 инфекцией, или после гриппа. Легкие формы НС могут быть выявлены при обследовании членов семьи больного. Крайне тяжелые варианты НС, сопровождающиеся водянкой плода или мертворождением, развиваются при гомозиготном или компаунд гетерозиготном наследовании тяжелых дефектов белков вертикального цитоскелета.

Совместное наследование других гематологических нарушений, таких как бета-талассемии или СКБ, может привести к трудностям в диагностике и разнообразным клиническим проявлениям. Дефицит железа, фолатов или витамина В12 может усугубить анемию и замаскировать лабораторные проявления НС. Обтурационная желтуха изменяет состав липидов мембранного комплекса эритроцита, маскируя проявления заболевания и уменьшая гемолиз.

Клинические проявления в типичных случаях – анемия, желтуха и спленомегалия различной степени выраженности.

По степени тяжести НС принято подразделять на легкую, среднетяжелую и тяжелую форму, это коррелирует с содержанием спектрина, обнаруженном в эритроцитарной мембране – чем тяжелее форма заболевания, тем ниже содержание спектрина (табл.1). Кроме того, это дает возможность предсказать клиническое развитие заболевания и необходимость спленэктомии (уровень убедительности доказательства **В**).

Таблица 1. Характеристика степени тяжести НС.

Показатель	Минимальная (бессимптомная)	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Гемоглобин, г/л	>120	100 – 120	80 – 120	60 – 80
Ретикулоциты, %	<3	3 – 6	>6	>10
Билирубин общий, мкмоль/л	<17	17 - 34	>34	>51
Спектрин* (% от нормы)	100%	80 - 100	50 - 80	40 - 60
Показание для спленэктомии	Не требуется	Обычно не требуется в детском и подростковом возрасте	Требуется в возрасте 6-14 лет	Требуется в возрасте 3-5 лет (по возможности отсрочить до 6 лет)

*Данные о содержании спектрина предназначены для информации, и не являются необходимым для рутинного измерения.

Клинические проявления в большинстве купируются после спленэктомии. Однако, при тяжелой форме НС, прежде всего, где содержание спектрина в мембране эритроцита не более 50%, анемия сохраняется и после спленэктомии, и некоторые пациенты, возможно, будут нуждаться в заместительной терапии

эритроцитарной массой во время интеркуррентных заболеваний (например, инфекционных заболеваний). Недавно было показано что природа дефекта мембранного белка (преобладание спектрин/анкирин или белок 3) влияет на ответ на спленэктомия (уровень убедительности доказательства С).

3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике Наследственного сфероцитоза

Диагноз НС устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (таблица 2).

Методы лабораторной диагностики НС:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма >3,5), индекс овалоцитоза (норма >0,85), % содержание морфологических форм эритроцитов);
2. биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин);
3. осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) до и после инкубации;
4. ЭМА-тест (тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид).

Таблица 2. Диагностические критерии НС.

Параметр	Особенность при НС
Клинические данные	Почти всегда анемия, желтуха и спленомегалия
Признаки гемолиза	Повышение билирубина, ЛДГ и ретикулоцитоз
Общий анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе	Снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC,

	MSCV (средний объем сферичной клетки), увеличение % гиперхромных клеток, повышение RDW, увеличение количества ретикулоцитов
Мазок периферической крови	Аномальная морфология эритроцитов, наличие сфероцитов
Эритроцитометрия	Средний диаметр эритроцитов снижен Индекс сферичности снижен Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево
Осмотическая резистентность эритроцитов	Снижена
ЭМА-тест	Снижен

Нормальная ОРЭ не исключает диагноз НС и может встречаться в 10-20% случаев НС. ОРЭ может также быть нормальной при сочетании с дефицитом железа, обтурационной желтухой, в фазе восстановления после апластического криза, когда количество ретикулоцитов увеличено. Обезвоживание клеток, происходящее в сфероцитах, при НС может быть одной из причин нормальной ОРЭ у пациентов с неудаленной селезенкой. Кроме того, положительный результат ОРЭ может быть получен у пациентов с наследственным овалоцитозом и гемолизом.

Криогемолиз, эктацитометрия и ЭМА-тест более информативны для постановки диагноза НС, так как редко дают ложноположительные результаты. Однако, эти тесты неспецифичны, и могут также обнаружить эритроциты с

редкими мембранными расстройствами, такими как аномалии белка полосы 3 (например, CDAII, Юго-восточный азиатский овалоцитоз (SAO)), изменение во внутриклеточной вязкости (например, серповидные эритроциты), термочувствительный одновалентный транспорт катиона (например, криогидроцитоз). В мягких или нетипичных случаях, трудности интерпретации, вероятно, будут в тех случаях, когда результат попадает в интервал между нормальными и типичными для НС значениями. Поэтому, эктацитометрия имеет преимущество в том, что результаты представлены в виде кривой деформации, которая имеет свою форму для каждого исследуемого аномального типа эритроцита. ЭМА-тест методом проточной цитометрии может помочь дифференцировать наследственный пиропойкилоцитоз (HPP, MCV <60 фл) и наследственный овалоцитоз от НС, основываясь на классификации сокращения (степени снижения) интенсивности флуоресценции: для пиропойкилоцитоза (самое низкое) < НС < овалоцитоз < нормальный контроль. Хотя аналогичные показатели флуоресценции эритроцитов при НС получаются при других редких аномалиях эритроцитов – CDAII, SAO и криогидроцитоз – их можно отличить на основе их различных клинических особенностях (таблица 3). В части случаев аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинами за счет присоединения антител (класса IgG) к внеклеточным фрагментам белка полосы 3 ЭМА-тест может быть снижен. Другие атипичные случаи НС могут давать аномальные гистограммы, которые определяются путем наложения гистограмм в норме и контрольных при типичном НС. Нормальные результаты флуоресценции получаются у пациентов с ретикулоцитозом или аутоиммунной гемолитической анемией с холодowymi агглютинами.

Выбирая необходимый лабораторный тест для диагностики легкой или атипичной формы заболевания, необходимо учитывать чувствительность и специфичность теста, сложность его проведения и общую стоимость

обследования. Поскольку НС связан со структурным дефектом цитоскелета мембраны эритроцита, результат исследований должен полностью отличить связан ли дефект эритроцита с мембраной или нет.

Электрофорез белков мембраны эритроцита.

Идентификация дефицита мембранного белка, связанного с цитоскелетом эритроцита подтверждает диагноз НС. Подсчет мембранных белков методом электрофореза не является необходимым для диагностики в большинстве случаев, так как точный диагноз может быть поставлен на основе эритроцитарных индексов, клинических данных, семейного анамнеза и положительного результата стандартных тестов. Однако, электрофорез белков мембраны может быть информативен в тех случаях, когда клиническое состояние пациента не соответствует степени тяжести НС у других членов семьи, которые имеют НС.

Рекомендации:

1. Пациенты с впервые диагностированным НС с наличием семейного анамнеза, типичных клинических проявлений (анемия, желтуха и спленомегалия) и лабораторных данных (сфероциты в мазке периферической крови, повышение МСНС, повышение числа ретикулоцитов) не требуют никаких дополнительных обследований (уровень убедительности доказательства **В**).
2. Если диагноз неоднозначный, например, в тех случаях, когда в мазке периферической крови небольшое количество сфероцитов и нет других лабораторных, клинических или семейных данных могут быть использованы лабораторные тесты с высокой информативностью: криогемолиз, ЭМА-тест (уровень убедительности доказательства **В**). Высокое прогностическое значение обоих тестов для диагностики НС может быть улучшено в сочетании с клиническими данными и

эритроцитарными индексами.

3. ОРЭ может быть использована исключительно как дополнительный лабораторный тест.
4. Подтверждение диагноза может быть необходимо в тех случаях, когда результаты лабораторных тестов неоднозначные или пограничные. Электрофорез белков мембраны эритроцитов является методом выбора (уровень убедительности доказательства **В**). Этот метод информативен для выявления степени дефицита мембранного белка у пациента. Основным недостатком этого метода является низкая чувствительность при легкой и бессимптомной форме.

Использование электрофореза белков мембраны эритроцитов показано в случаях:

- когда клинически фенотип более тяжелый, чем предполагаемый по данным морфологии эритроцитов;
 - когда морфология эритроцитов более тяжелая, чем предполагаемая по данным исследования крови родителя, в случае если родитель болен НС;
 - если диагноз не ясен до спленэктомии, а пациент может иметь аномалию проницаемости одновалентных катионов. Если морфология типичная, не должно быть никаких сомнений. В более сомнительных случаях (когда $MCV > 100$ фл) могут потребоваться разъяснения (уровень убедительности доказательства **В**).
5. Диагноз НС не требует дальнейшего молекулярно-биологического исследования для выявления мутации генов (уровень убедительности доказательства **В**).

3.5 Общие подходы (принципы) к терапии и ведению пациентов с неосложненным течением наследственного сфероцитоза

Все пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением НС нуждаются в саплементации фолиевой кислотой в дозе 1-5 мг/сут для предотвращения мегалобластных кризов (уровень убедительности доказательства С).

3.5.1 Хирургическая тактика

Спленэктомия является очень эффективным методом при необходимости уменьшения гемолиза и увеличения продолжительности жизни эритроцитов (уровень убедительности доказательства В). Клинические проявления и риск развития осложнений (камни в желчном пузыре) значительно уменьшаются при тяжелой форме НС и полностью купируются в более легких формах, однако увеличивается риск опасного для жизни сепсиса от инкапсулированных микроорганизмов, особенно *Streptococcus pneumoniae*. Последние данным демонстрируют, что спленэктомия у детей с НС достаточна безопасна (в краткосрочной перспективе без смертельных исходов, отмечены редкие осложнения).

Показания к спленэктомии (уровень убедительности доказательства В):

- Тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет;
- Средне тяжелая форма в возрасте 6-12 лет;
- Легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет; при высокой билирубинемии и ретикулоцитозе при нормальном Нв в возрасте старше 6 лет (для предотвращения развития желчнокаменной болезни).

Выбор техники выполнения спленэктомии (эндоскопическая или лапаротомическая) осуществляет хирург. Предпочтение отдается эндоскопическому методу в связи с уменьшением болевого синдрома, уменьшением длительности пребывания пациента в стационаре и хорошим косметическим эффектом (уровень убедительности доказательства В). Не рекомендуется проведение частичной резекции селезенки и эндоваскулярной

окклюзии селезенки в связи с высоким риском осложнений (послеоперационный спленоз в первом случае, тяжелая спаечная болезнь в другом случае) и кратковременностью эффекта (уровень убедительности доказательства **C**).

Риск развития тромбоза после спленэктомии

Спленэктомия обычно сопровождается повышением числа тромбоцитов в некоторых случаях до $1000 \times 10^9/\text{л}$. Взрослые пациенты должны получать стандартную профилактику тромбоза во время и после операции (уровень убедительности доказательства **C**). Данных о наличии риска тромбоза у пациентов детского возраста не достаточно для расширения показаний к профилактике тромбоза при спленэктомии (уровень убедительности доказательства **C**). Исключение составляют пациенты с сонаследованием тромбофилии.

Вакцинопрофилактика. Перед проведением спленэктомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций (уровень убедительности доказательства **B**). Невакцинированным пациентам с НС проведение спленэктомии категорически противопоказано в связи с неоправданно высоким риском жизни угрожающих септических осложнений. Несмотря на проведение вакцинопрофилактики риск развития сепсиса после спленэктомии сохраняется пожизненно (уровень убедительности доказательства **B**) и тем выше, чем меньше возраст при проведении спленэктомии уровень убедительности доказательства (**B**).

Пенициллинопрофилактика – дети перенесшие спленэктомию в возрасте до 6 лет должны получать пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема) (уровень убедительности доказательства **B**), в некоторых случаях оправдано и при спленэктомии в более

старшем возрасте и у взрослых (уровень убедительности доказательства **D**).

3.5.2 Трансфузионная терапия

Трансфузии эритроцитной массы – эффективный метод лечения тяжелых, потенциально летальных случаев анемии и показан при снижении Hb менее 60 г/л. При тяжелой форме НС у детей раннего возраста (до 3-х лет) могут требоваться ежемесячные заместительные трансфузии эритроцитной массы.

3.5.3 Хелаторная терапия

Трансфузионная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800-1000 мкг/л (уровень убедительности доказательства **A**). Начало хелаторной терапии после 10-15 трансфузий эритроцитной массы при ферритине сыворотке не менее 1000 мкг/л, отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотке 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 **B**).

3.6 Осложнения наследственного сфероцитоза

Апластические кризы

Апластические кризы у пациентов с НС обусловлены транзиторной красноклеточной аплазией (ТКА), развившейся вследствие инфицирования парвовирусом В19 (парвовирус В19 также вызывает развитие *erythema infectiosum* известную как «пятая болезнь») (уровень убедительности доказательства **B**). 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 $10 \times 10^9/\text{л}$). 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.

Контролируемых исследований по терапии ТКА не проводилось. Большая часть пациентов выздоравливают самостоятельно (уровень убедительности доказательства С). В случае глубокой анемии требуются трансфузии эритроцитарной массы (уровень убедительности доказательства С).

У пациентов, не получающих саплементацию фолатами при наличии

гемолиза – развитие апластического криза обусловлено дефицитом фолатов. В этом случае терапия фолатами и витамином В12 полностью купируют криз.

Поражение печени и желчевыводящих путей

Дисфункция печени и желчевыводящих путей – одно из наиболее частых осложнений НС. Гепатобилиарные осложнения можно разделить на несколько категорий: связанные с гемолизом, вызванные анемией и ее трансфузионной терапией.

Холестаз и холелитиаз

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью. 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. Обструкция общего желчного протока часто неполная, поскольку пигментные камни небольшие, но они все же могут вызывать характерные биохимические изменения холестаза.

Желчный осадок представляет собой вязкий материал, который не дает акустической тени на УЗИ и может быть предвестником развития желчного камня.

Доказано, что удаление селезенки до появления камней в желчном

пузыре, полностью предотвращает их появление в дальнейшем (уровень убедительности доказательства **B**). Проведение холецистэктомии показано только при наличии камней в желчном пузыре (уровень убедительности доказательства **C**). Может быть рассмотрен вариант холецистостомии с удалением камней при наличии обученного персонала (**C**). Значительное количество пациентов с НС развили холелитиаз в первой декаде жизни. Высокий риск развития желчнокаменной болезни имеют пациенты с НС и сонаследованием синдрома Жильбера (уровень убедительности доказательства **C**). Есть свидетельства о том, что холецистэктомия может привести к изменениям в метаболизме желчных солей, которые предрасполагают к развитию карциномы толстой кишки в более позднем возрасте (уровень убедительности доказательства **D**).

Гепатит

Острый вирусный гепатит у больных с НС имеет те же самые клинические проявления, что и в общей популяции. Частота вирусного гепатита В и С у больных с НС существенно выше чем в общей популяции, вследствие трансфузионной терапии. В связи с высоким риском инфицирования вирусом гепатита В необходимо обеспечить вакцинацию пациента с тяжелой формой НС против гепатита В уже в раннем возрасте. Гепатит С у больных НС в основном встречается в виде хронического гепатита с исходом в цирроз. Лечение проводится также, как и в общей популяции (уровень убедительности доказательства **B**).

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 аскробату, заболевание печени. При выявлении высокого содержания железа в печени необходимо немедленно начать хелаторную терапию (уровень убедительности доказательства **B**).

Трофические язвы нижних конечностей

У детей не встречаются. Развитие трофических язв описано у взрослых больных со средне тяжелой или тяжелой формой НС, у которых не проводилась спленэктомия. 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 и низкой оксигенации тканей. Не исключается роль дефицита цинка в их развитии.

В случае их развития необходимо рассмотреть возможность поведения спленэктомии у этих больных, 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 (**C**), назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки (уровень убедительности доказательства **B**).

Другие редкие осложнения

К редким осложнениями НС также относят задержку роста, что связано с гипоксией тканей и расширением плацдарма гемопоэза, и может наблюдаться только при тяжелых и средне тяжелых формах НС.

Описано несколько случаев экстрамедулярный очагов кроветворения у взрослых больных с тяжелой формой НС и неудаленной селезенкой.

3.7 Дифференциальная диагностика

Наследственный сфероцитоз необходимо дифференцировать с другими наследственными гемолитическими анемиями. Основные дифференциально-диагностические критерии отражены в Приложении Б.

3.8 Диспансерное наблюдение

После установления диагноза, выбора лечебной тактики пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра и, если есть должность, гематолога по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно. Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением проводимой терапии, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.

Дети

Ребенок с НС должен регулярно наблюдаться гематологом: легкая и средне-тяжелая формы 1 раз в год; тяжелая форма ежемесячно. При каждом посещении гематолога необходимо оценивать общее состояние здоровья, физическое развитие ребенка, размер селезенки и толерантность к физической нагрузке.

Проведение лабораторного и инструментального обследования:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – при легкой форме 1 раз в год; при средне-тяжелой форме 1 раз в год при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме – ежемесячно;
2. биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой и средне-тяжелой форме – 1 раз в год; при тяжелой форме – 1 раз в 1-3 мес.;
3. ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме каждые 3-5 лет; при средне-тяжелой форме ежегодно; при тяжелой форме ежегодно до спленэктомии, далее

- каждые 3-5 лет;
4. определение содержания фолатов в сыворотке крови – только тем, кто не получает саплементации фолатами;
 5. ферритин сыворотки – ежеквартально пациентам, получающим, заместительные трансфузии эритроцитарной массой.

Взрослые

Наблюдение гематолога пациентам с легкой формой НС не требуется; со средне тяжелой формой – ежегодно.

Проведение лабораторного и инструментального обследования:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – при средне тяжелой форме 1 раз в год, при легкой форме – не требуется;
2. биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой форме не требуется; средне-тяжелой форме – 1 раз в год;
3. ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме не требуется; при средне тяжелой форме ежегодно;
4. исследование обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки) – при средне тяжелых формах и у пациентов после спленэктомии 1 раз в год (С).

Вакцинация: не противопоказана.

Вакцинация проводится при стабильном общем состоянии, содержании гемоглобина более 90 г/л.

Перед проведением спленэктомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций

Рекомендации по оформлению инвалидности: рекомендовано оформление инвалидности.

3.9 Прогноз

В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Выполнение данных клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии.

3.10 Социальная и психологическая реабилитация

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

Возможность путешествий, поездок за границу, 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 бесконтактные виды спорта (плавание, др.) при значимой спленомегалии, в остальных случаях без ограничения.

3.11 Выбор профессии

Ограничений нет.

3.12 Отношение к рождению детей

Детородная функция не страдает.

Во время беременности возможно развитие гемолитического криза различной степени тяжести у пациенток с бессимптомной и легкой формой НС.

3.13 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Возможность рождения здорового ребенка составляет более 50%, необходимо медико-генетическое консультирование. Пренатальная диагностика возможна

при идентифицированной мутации у пациента

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента. Наследственный сфероцитоз

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Наследственная гемолитическая сфероцитарная анемия
Стадия заболевания	нет
Фаза заболевания	нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь Аплазия кроветворения. Система желчевыводящих путей Желчнокаменная болезнь
Код по МКБ-10 [1]	D58.0

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анамнестические данные:

Наличие в семье случаев желчнокаменной болезни, спленомегалии

Затяжная желтуха в периоде новорожденности

Объективные данные:

Желтуха

Гепатоспленомегалия

Лабораторные данные:

Анемия, повышение МСНС, снижение MCV, повышение RDW,

увеличение количества ретикулоцитов

Повышение билирубина за счет непрямой фракции, повышение активности ЛДГ

Снижение осмотической резистентности эритроцитов до и после инкубации

Снижение среднего диаметра эритроцитов, снижение индекса сферинности, наличие сфероцитов в мазке периферического крови.

Снижение ЭМА-теста

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 4, для диагностики в амбулаторных условиях в таблице 5.

Таблица 4 – Диагностика в стационаре, в том числе дневном стационаре

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
В01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	100
В01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	100
А01.05.001	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
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
A12.05.002	Исследование осмотической резистентности эритроцитов	1	100
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	100
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,5	100
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	0,5	100
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного	1	100

	билирубина в крови		
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 (А, В, 0)	0,300	100
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,300	100
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,500	100
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	0,500	100
	тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид	1	100
A08.05.015	Определение размеров эритроцитов	1	100
	Исследование содержания витамина В12 в сыворотке крови	1	100
A09.05.080	Исследование уровня	1	100

	фолиевой кислоты в сыворотке крови		
--	---------------------------------------	--	--

Таблица 5 – Диагностика в амбулаторных условиях

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
В01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача- гематолога первичный	1	100
В01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача- гематолога повторный	1	100
А01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	100
А01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови	1	100
А04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	100
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100

A12.05.002	Исследование осмотической резистентности эритроцитов	1	100
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	100
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,5	100
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	0,5	100
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	0,5	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
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,500	100

A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	0,500	100
	тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид	1	100
A08.05.015	Определение размеров эритроцитов	1	100
	Исследование содержания витамина В12 в сыворотке крови	1	100
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	1	100

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

Алгоритм лечения НС определяется возрастом пациента и, как правило, рассматривается индивидуально. На первом году жизни не рекомендуется использовать хирургическое лечение в связи с существенным нарушением формирования иммунной системы ребенка. Обязательным является саплементация фолатами при тяжелом и среднетяжелом течении НС, и не обязательна при легкой форме.

Эффективным методом прекращения тяжелых гемолитических кризов является спленэктомия. Клинические проявления и риск развития осложнений (камни в желчном пузыре) значительно уменьшаются при тяжелой форме НС и полностью купируются в более легких формах, однако увеличивается риск

опасного для жизни сепсиса от инкапсулированных микроорганизмов, особенно *Streptococcus pneumoniae*.

Учитывая генетическую причину заболевания, пациенты с НС нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении гематолога для своевременного предотвращения развития осложнений и сохранения работоспособности.

4.1.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Все больные с тяжелым и среднетяжелом течением НС нуждаются в саплементации фолатами.

Хирургическое лечение проводится в соответствии с установленными данными рекомендациями показаниями.

Дети перенесшие спленэктомию в возрасте до 6 лет должны получать пенициллин пролонгированного действия или эритромицин, в некоторых случаях оправдано и при спленэктомии в более старшем возрасте и у взрослых.

Взрослые пациенты и пациенты любого возраста с сонаследованием тромбофилии должны получать стандартную профилактику тромбоза во время и после операции спленэктомии.

Заместительные трансфузии эритроцитной массы проводятся в возрасте до 3 лет для купирования тяжелых гемолитических кризов. При проведении заместительной трансфузионной терапии требуется своевременный контроль накопления железа и назначение хелаторной терапии.

4.2 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, представленной в таблице 6.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
-------------------------------	---	--	--------------------	-------------------------------	-----------------------------

	V03BV	Фолиевая кислота	1	3 мг	36 мг
	00000	Эритрома с с удаленным лейко т ромбоцитарным слоем	0,3	2 дозы	24 дозы
	V03AC	Дефера з и р окс	0,25	1000 мг	5000 мг
	V03AC	Де ф ерокса м ин	0,05	2000 мг	10000 мг
	A05AA	Урсо д езокс и хо л е в ая кислота	0,5	250 мг	3000 мг
	A05AX	Арти ш о к а ли с ть е в экстракт	0,5	600 мг	7200 мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае объем эритроцитной массы и доза хелатора железа должны быть рассчитаны пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии 12 месяцев.

4.3 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 7.

Таблица 7. Медицинские услуги по уходу за пациентом с неосложненным течением

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
V01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
V04.005.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	1 (при тяжелой форме – 11)
V04.007.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра	1	4
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов	Тяжелая форма до спленэктомии – 1;	1

	брюшной полости (комплексное)	После спленэктомии тяжелая форма, легкая и среднетяжелая форма - 0,3	
A04.10.002	Эхокардиография	0,5	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1 (при тяжелой форме – 11)
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1 (при тяжелой форме – 11)
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,3	1
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	0,3	1
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,3	1
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	1 (при тяжелой форме – 11)
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1 (при тяжелой форме – 11)
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,3	1
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	0,3	1
	Исследование содержания витамина В12 в сыворотке крови	0,3	1
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	0,3	1
A12.05.008	Непрямой антиглобулиновый тест	0,3	12

	(тест Кумбса)		
A12.05.009	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	0,3	12

кратность выполнения медицинских услуг указана с учетом необходимости длительного лечения пациента из расчета на 1 год.

4.4 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Основная часть мероприятий проводится амбулаторно под контролем педиатра и врача-гематолога. При тяжелой форме НС до проведения спленэктомии (проведение заместительной трансфузионной терапии эритроцитной массой) лечение проводится в условиях стационара дневного или круглосуточного.

4.5 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенты с НС не нуждаются в специальных диетических назначениях кроме случаев развития осложнения в виде желчнокаменной болезни.

4.6 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Основной перечень

Фолиевая кислота (уровень доказательности С)

Дополнительный перечень

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания показана регулярная желчегонная терапия.

Код АТХ	Препарат	Уровень доказательности
----------------	-----------------	--------------------------------

A05AA	Урсодезоксихолевая кислота	C
A05AX	Артишока листьев экстракт	C

4.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации при данной модели пациента

При неосложненном течении НС ограничений нет. пациентам перенесшим спленэктомию противопоказано использование живых вакцин для последующей вакцинопрофилактики.

4.8 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола лечения и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) должны быть разъяснены необходимость и возможные осложнения трансфузионной терапии компонентами крови. Также необходимо разъяснить пациенту показания для выполнения операции спленэктомии. Пациент должен быть предупрежден о возможных осложнениях, включая увеличение риска опасного для жизни сепсиса от инкапсулированных микроорганизмов, и особенностях последующей вакцинопрофилактики.

5 Графическое и схематическое представления протокола лечения

Не предусмотрено

6 Мониторинг протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

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

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

Мониторинг 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 мониторинге являются:

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

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

Карты пациента (приложение В) 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.

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 В) и передают в соответствии с установленным порядком.

6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторингование при установлении диагноза НС. Исключение из мониторингования проводится в случае смерти пациента с обязательным указанием причин смерти. В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторингование, 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 другого заболевания, являющегося осложнением проводимой терапии. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола ведения больных.

6.8 Возможные исходы заболеваний для данной модели пациента

Возможные исходы НС и их характеристика представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Возможные исходы НС и их характеристика

Наименова	Частота	Критерии и	Ориентиро	Преимствен
-----------	---------	------------	-----------	------------

ние исхода заболевания	развития исхода заболевания	признаки исхода заболевания при данной модели пациента	вочное время достижени я исхода заболевани я	ность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе заболевания
Спонтанная полная компенсация	60%	Полная нормализация показателей общего анализа крови, отсутствие клинических и лабораторных признаков гемолиза	1-3 года	Пациент наблюдается педиатром и гематологом по месту жительства
Полная компенсация	35%	выполнение спленэктомии и полная нормализация показателей общего анализа крови, отсутствие клинических и лабораторных признаков	3 - 12 лет	Пациент наблюдается педиатром или терапевтом районной поликлиники, при необходимости привлекая гематолога

		гемолиза		
Субкомпенсация	5%	выполнение спленэктомии и нормализация концентрации гемоглобина, сохранение клинических и лабораторных признаков гемолиза	3-12	Диспансерное наблюдение педиатра и гематолога по месту жительства, профилактика развития осложнений НС

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.

6.9 Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.10 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

(справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — 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 да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Приложение Б (справочно) Лабораторные тесты, используемые в диагностике НС и других мембранопатий эритроцитов.

Заболевание	Осмотическая резистентность эритроцитов	Эктацитометрия	Криогемолиз	ЭМА-тест
НС	<input type="checkbox"/>	Специфический профиль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
АИГА	<input type="checkbox"/>	Аналогично НС	Нет данных	В норме, <input type="checkbox"/> или <input type="checkbox"/>
Наследственный пиропойкилоцитоз	Нет данных	Нет данных	Нет данных	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Гидратированный наследственный стоматоцитоз	<input type="checkbox"/>	Специфический профиль	Нет данных	<input type="checkbox"/>
Дегидратированный наследственный стоматоцитоз	<input type="checkbox"/>	Специфический профиль	Нет данных	<input type="checkbox"/>
Криогидроцитоз	Нет данных	Специфический профиль	Нет данных	<input type="checkbox"/>
ВДА II типа	<input type="checkbox"/>	Нет данных	В норме или <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	В норме или <input type="checkbox"/>
Наследственный овалоцитоз юго-восточной азии	Нет данных	Нет деформируемости*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

НС – наследственный сфероцитоз; АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ВДА – врожденная дизэритропоэтическая анемия;

* эритроциты при наследственном овалоцитозе юго-восточной азии дают плоский профиль деформируемости, что говорит о ригидности этих клеток.

Приложение В
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

Модель пациента

ДАННЫЕ ОСМОТРА

Физическое развитие:

масса тела _____ кг; рост _____ см

ОБСЛЕДОВАНИЕ

при постановке диагноза

Код услуги	Наименование услуги	Дата	Результат
A01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови		Указать пальпаторные размеры печени и селезенки
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)		
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый		
A12.05.002	Исследование осмотической резистентности эритроцитов		
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов		Указать % сфероцитов
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови		
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови		
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови		
	тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид		

A08.05.015	Определение размеров эритроцитов		
	Исследование содержания витамина В12 в сыворотке крови		
A09.05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови		

Назначенная терапия

Саплементация фолиевой кислотой не проводится / проводится в дозе _____ мг/сут

В случае проведения заместительной терапии указать:

суммарный объем за год (мл) _____

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

концентрация Нб до переливания _____ г/л (указывается средняя величина за год наблюдения)

концентрация Нб после переливания _____ г/л (указывается средняя величина за год наблюдения)

хелаторная терапия не проводилась / проводилась (не нужно зачеркнуть)

если проводилась указать:

препарат _____ доза (мг/кг/сут) _____

Спленэктомия (эндоскопическая, полостная [нужное подчеркнуть])

дата выполнения _____

В случае достижения одного из ниже перечисленного указать дату:

Исход	Дата наступления	Примечание
Спонтанная полная компенсация		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Полная компенсация		при последующем наблюдении

		указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Субкомпенсация		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Летальный исход		указать причину смерти
Развитие осложнения		указать какое и дату развития

ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИ МОНИТОРИНГЕ	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. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King M-J

- on behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*, 2004; 126: 455-474
2. King M-J, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Inter J Lab Hematol*, 2013; 35(3): 237-243
 3. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali FG, Marcello AP, Vercellati C, Zaninoni A, Zanella A. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus*, 2011; 9(3): 274-277
 4. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present and future. *Blood*, 2008;112:3939–48
 5. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372:1411–1426
 6. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica*. 2008;93:1310–1317
 7. Bruce LJ, Guizouarn H, Burton NM, et al. The monovalent cation leak in overhydrated stomatocytic red blood cells results from amino acid substitutions in the Rh-associated glycoprotein. *Blood*. 2009;113:1350–1357
 8. King MJ, Behrens J, Rogers C, et al. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2000;111:924–933
 9. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. 2004;124: 106–113
 10. Kedar PS, Colah RB, Kulkarni S, et al. Experience with eosin-5'-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders. *Clin Lab Haematol*. 2003;25:373–376
 11. Stoya G, Gruhn B, Vogelsang H, et al. Flow cytometry as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis. *Acta Haematol*. 2006;116:186–191
 12. Girodon F, Garçon L, Bergoin E, et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol*. 2008;140:468–470
 13. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Comparison of the eosin-5-maleimide flow cytometric method with osmotic fragility tests used in diagnosis of hereditary spherocytosis. *Haematologica*. 2009; 94 (suppl 4):132
 14. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, et al. Splenectomy in hereditary spherocytosis: review of 1,657 patients and application of the pediatric quality indicators. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:834–837
 15. Morinis J, Dutta S, Blanchette V, et al. Laparoscopic partial vs total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg*. 2008;43:1649–1652

16. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .
17. 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., Свиринов 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., Шукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.