



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Серповидно-клеточная болезнь

Возрастная группа: **Дети, взрослые**

МКБ 10: **D57 Серповидно-клеточные нарушения**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 5 лет, в случае получения убедительных данных, влияющих на эффективность лечения, ранее)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- 1. Национальное общество детских гематологов и онкологов**
- 2. Национальное гематологическое общество**

Утверждены

Национальным обществом детских гематологов,
онкологов

Национальным гематологическим обществом

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____201_ г.

Оглавление

Список сокращений 3

Термины и определения 5

1. Краткая информация 7

2. Диагностика 19

3. Лечение 22

4. Реабилитация 55

5. Профилактика и диспансерное наблюдение 57

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 68

Критерии качества оценки медицинской помощи 70

Список литературы 72

Приложение А1. Состав рабочей группы 87

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 88

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 91

Приложение В. Информация для пациента 92

Приложение Г. Справочная информация 93

Список сокращений

- АВМ – артериовенозная мальформация
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- МНО – международное нормализованное отношение
- МР-ангиография – магнитрорезонансная ангиография
- МРТ – магнитнорезонансная томография
- НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
- НТЖ – насыщение трансферина железом
- ОГС – острый грудной синдром
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОСС – острая секвестрация в селезенке
- ПВ – протромбиновое время
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
- САК – субарахноидальное кровоизлияние
- СКБ – серповидно-клеточная болезнь

[Введите текст]

СОПОН – синдром острой полиорганной недостаточности

ССЖЭ – синдром системной жировой эмболии

ТГСК – трансплантация гемопоэтических клеток

ТИА – транзиторные ишемические атаки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхо-кардиография

AB0 – группа крови по системе AB0

ASA – ацетилсалициловая кислота

Ig – иммуноглобулин

ER-DR – дипиридамол с замедленным высвобождением

Hb – гемоглобин

HbF – фетальный гемоглобин

HbSC – двойное гетерозиготное (компаунд-гетозиготное) носительство двух аномальных гемоглобинов HbS и HbC

HbSS – серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному HbS)

HLA – главный комплекс гистосовместимости

MCV – средний корпускулярный объем эритроцита

PaO₂ – парциальное давление кислорода

PLT – тромбоциты

Rh – резус-фактор

sO₂ – сатурация кислорода

S-β-талассемия – двойная гетерозигота по аномальному HbS и β-талассемии (дрепаноталассемия)

t-PA – тканевой активатор плазминогена

TV – телевидение

WBC - лейкоциты

Термины и определения

Аваскулярный некроз – ишемический некроз фрагмента кости, то есть некроз, возникающий в результате недостаточности кровоснабжения

Аденотомия – хирургическая операция удаления аденоидов

Аллоиммунизация – выработка антител к антигенам других людей

Анемия – снижение содержания гемоглобина

Аспления – отсутствие селезенки

Вакцинопрофилактика – специфическая профилактика инфекционных болезней путем вакцинации

Гепатомегалия – увеличение размеров печени

Гиперплазия эритроидного ростка костного мозга - увеличение числа структурных элементов тканей путём их избыточного новообразования

Гипостенурия – неспособность концентрировать мочу

Дактилит – заболевание, характеризующееся течением воспалительного процесса в пальце или пальцах кисти или стопы

Дезокси-форма гемоглобина – форма гемоглобина, в которой он способен присоединять кислород или другие соединения

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, сопровождающееся внезапной потерей сознания и параличами

Кифотическая деформация – искривление позвоночника в сагиттальной плоскости с образованием выпуклости обращенной кзади

Контрацепция – предупреждение беременности с помощью противозачаточных средств

Лапароскопия - современный метод хирургии, в котором операции на внутренних органах проводят через небольшие (обычно 0,5—1,5 см) отверстия

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в периферической крови.

Никтурия – преобладание ночного диуреза над дневным

Нормохромная анемия – анемия с нормальным цветовым показателем (нормальным МСН) эритроцитов.

Остеомиелит – инфекционное воспаление всех составляющих частей костной ткани: кости, надкостницы и костного мозга

Остеонекроз – некроз костной ткани в результате плохого притока крови

Остеопения – состояние костной ткани, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, что приводит к хрупкости костей и повышенному риску их перелома

Острый грудной синдром – острые боли в грудной клетке, связанные с инфарктом легкого вследствие окклюзии сосудов при серповидно-клеточной анемии

Парциальная красноклеточная аплазия - заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка кроветворения

Пенициллинопрофилактика – применение антибиотиков пенициллинового ряда для профилактики инфекций, возбудители которых чувствительны к ним

Пренатальная диагностика – комплексная дородовая диагностика с целью обнаружения патологии на стадии внутриутробного развития

Приапизм – непроизвольная стойкая эрекция, не связанная с сексуальным возбуждением

Пролиферативная ангиопатия – нарушение проницаемости кровеносных сосудов, обусловленное утолщением эндотелия сосудов

Протрузия – первая стадия формирования грыжи межпозвоночного диска

Рабдомиолиз – синдром, характеризующийся разрушением клеток мышечной ткани, резким повышением концентрации креатинкиназы и миоглобина, миоглобинурией, развитием острой почечной недостаточности

Серповидно-клеточная болезнь – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства к кислороду)

Спленэктомия – хирургическая операция по удалению селезёнки

Тонзиллэктомия – хирургическая операция, заключающаяся в удалении миндалин

Транзиторные ишемические атаки – транзиторное нарушение мозгового кровообращения

Трофические язвы – длительно не заживающий дефект кожи, возникающий в результате нарушения кровоснабжения этого участка кожи

Хелатор – вещество, образующее устойчивое нетоксичное соединение с металлом (в данном случае с железом), способное покинуть организм

Хелаторная терапия – использование хелаторов с лечебной целью

Холелитиаз – образование камней (конкрементов) в жёлчном пузыре, жёлчных протоках

Холестаз – патологический (ненормальный) процесс, связанный с нарушением синтеза (образования), секреции (выделения) и поступления желчи или ее отдельных компонентов в 12-перстную кишку

Холецистэктомия – операция по удалению желчного пузыря

Энурез – недержание мочи

Эритробластопения – снижение числа эритробластов в костном мозге

ASPEN синдром – сочетание СКБ, приапизма, заменной трансфузии и неврологического осложнения

1. Краткая информация

1.1 Определение

Серповидно-клеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства гемоглобина к кислороду). К СКБ относится серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глутамин) 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) [1-10].

1.2 Этиология и патогенез

Аномальный 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 окклюзируют микроциркуляторное русло, приводя к повреждению сосуда, инфарктам органов, болевым кризам и другим симптомам, ассоциированным с СКБ [3-11].

При СКБ одновременно протекает два патологических процесса: гемолиз и вазо-окклюзия [3-11]:

- 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, приопизм и инсульт.
- Вазо-окклюзия вызывает острую и хроническую ишемию тканей, что проявляется острой болью (болевым кризом) и вызывает повреждение органов.

1.3 Эпидемиология

По данным ВОЗ в мире болеют СКБ >4 миллионов человек, ежегодно только в Африканских странах рождается 6-9 миллионов пациентов СКБ [12,13]. Около 80%

пациентов СКБ – африканцы, достаточно часто СКБ встречается в Индии и арабских странах, а также среди выходцев из этих стран, проживающих в других регионах (страны северной америки, европейские страны, Великобритания), так в США СКБ встречается с частотой 1 случай на 5000 населения, во Франции – 1 случай на 2500 населения, Великобритании – 1 случай на 2000 населения [12,13]. Для Российской Федерации СКБ – редкое заболевание, немногочисленные случаи встречаются в основном в пограничных с республикой Азербайджан областях [6]. В среднем пациенты СКБ в развитых странах доживают до 30-40 лет [13].

Основная причина смертности и инвалидизации пациентов СКБ, особенно в детском возрасте – инсульты, которые встречаются у 5-10% детей с СКБ, «немые» инсульты встречаются до 20% пациентов СКБ в возрасте до 20%. Второй существенной причиной инвалидизации и смертности при СКБ является острый грудной синдром (ОГС), который развивается вследствие инфекции, инфаркта легкого или их комбинации, и острая секвестрация в селезенке [14-24]. Другие причины инвалидизации – поражения легких, печени, почек и глаз, приапизм, аваскулярный некроз, остеомиелит, трофические язвы нижних конечностей [14-24]. Одной из основных причин госпитализации при СКБ являются болевые кризы любой локализации и интенсивности [1-24]. Жизни угрожающие остро возникающие осложнения СКБ – фульминантный сепсис, острый грудной синдром (ОГС), острая секвестрация в селезенке или печени, ишемический или геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, ОПН, СОПОН, синдром билиарной обструкции (внутрипеченочный холестаза), фульминантный приапизм, посттрансфузионный синдром гипергемолиза, острые офтальмологические осложнения, остеонекроз крупный суставов (например, тазобедренных, плечевых) [1,2,14-24].

Вследствие многократных вазо-окклюзивных кризов селезенки развивается аспления, что сопровождается резким возрастанием риска смерти от инфекций, особенно пневмококковой [1-6,25-26].

Инсульт – одно из основных осложнений СКБ, сопровождающее значительной инвалидизацией пациентов. У пациентов, перенесших инсульт, страдает когнитивная функция и нарушается социальная адаптация. Кооперативные исследования СКБ показали преимущественное развитие инсульта у пациентов с HbSS (в 4 раза выше, чем у пациентов с HbSC и др.), причем преимущественно в возрасте 2-5 лет, заболеваемость инсультами в США среди пациентов с HbSS составляет 0,6 на 100 пациенто-лет, к 20 годам – 11% всех пациентов СКБ [1-6,10,15,16,20-23,27].

У пациентов СКБ очень часто отмечаются различные отклонения от нормы сердечно-сосудистой системы не зависимо от возраста: кардиомегалия и гиперактивный

прекардиальной отдел, систолические шумы (у большинства пациентов), преждевременные сокращения (часто присутствуют у взрослых пациентов). Физическая работоспособность снижается примерно до половины у взрослых пациентов с СКБ и от 60 до 70 процентов у детей, что связано с тяжестью анемии [1-6,28,29]. Кардиомегалия и шумы в сердце часто поднимают вопрос о наличии застойной сердечной 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 [28-30]. 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 Hb или кислорода, указывая тем самым на повышение потребления кислорода миокардом [1-6,10,15,16,28-30].

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 С**) [28-30]. Выпот в перикарде присутствовал у 10% пациентов, что также находится в обратной зависимости от Hb (**уровень убедительности доказательства С**) [28].

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 С**) [31,32]. 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 серповидно-клеточной нефропатии, потребление высококалорийной, высоко-солевой диеты, все это, вероятно, способствует увеличению встречаемости абсолютной гипертензии у пациентов с СКБ. Если это прибавить к очевидным рискам даже

относительной артериальной гипертензии и факту, что снижение артериального давления у людей без СКА может предотвратить последствие гипертензии, представляется разумным рассмотреть антигипертензивную терапию у пациентов с СКБ с пограничной гипертензией [31,32].

Инфаркт миокарда у пациентов СКБ встречается достаточно редко, окклюзия коронарных артерий также крайне редка (**уровень убедительности доказательства С**) [33], что позволяет предположить, что васкулопатия мелких сосудов приводит к поражению сердца. У пациентов с СКБ может быть ишемия миокарда, поэтому при жалобах на боль в груди необходимо ее исключать (**уровень убедительности доказательства D**) [33,34].

У взрослых пациентов с СКБ часто бывает внезапная смерть, что связано с дисфункцией проводящей системы сердца (**уровень убедительности доказательства С**) [34].

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 [1-6,35,36]. Поскольку появление радиологических изменений может отставать, диагноз устанавливается не сразу. Основной фактор риска развития ОГС – генотип СКБ: наиболее часто встречается при HbSS, наиболее редко при S/ β^+ -талассемии [35,38,39]. ОГС – наиболее частая причина хирургических вмешательств и анестезии у пациентов СКБ [38]. Дети имеют более высокую частоту развития ОГС, но при этом более низкую смертность (<2%), чем взрослые (4-9%) [35,38]. У пациентов 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 пациентов СКБ сезонность развития ОГС почти отсутствует. ОГС может протекать с или без прогрессирующей дыхательной недостаточности, характеризующейся некардиологическим отеком легких и тяжелой гипоксемией [35,36,38,39].

В большом клиническом исследовании (**уровень убедительности доказательства B**) [29,38,40], среди причин, вызвавших развитие ОГС, были отмечены жировая эмболия легких (16,2% случаев развития ОГС; у пожилых пациентов 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%).

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**) [38], не меньшее количество публикаций сообщает об отсутствии у пациентов с часто повторяющимися ОГС в будущем повреждения легких (**уровень убедительности доказательства D**) [35,38,39].

Инфаркт и некроз костного мозга – известные осложнения СКБ [41]. Когда инфаркт массивный, то некротизированный костный мозг и жир эмболизируют легочные сосуды [40,41]. Капельки жира могут попасть в системный кровоток, что приводит к развитию синдрома системной жировой эмболии (ССЖЭ) [42]. Таким образом, в дополнении к респираторной несостоятельности у пациентов развивается полиорганная недостаточность от эмболов в органах, например, почках и мозге. ССЖЭ может поражать пациентов даже с легким течением СКБ. Факторы риска развития ССЖЭ (**уровень убедительности доказательства D**) [42] – 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 нагруженных жировыми включениями в бронхоальвеолярном лаваже, жировые включения в клетках легочных микрососудов или наличие жировых включений в лейкомассе 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 [40-42].

Дисфункция печени и желчевыводящих путей – одно из наиболее частых осложнений СКБ [43]. 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 [43].

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью [43,44]. Как правило, только по причине гемолиза концентрация билирубина у пациентов СКБ не превышает 68 мкмоль/л, конъюгированная фракция составляет менее 10%. Заметное увеличение неконъюгированной фракции было зарегистрированы в связи с генетическим дефектом

глюкуронилтрансферазной системы (синдром Жильбера) [45,46].

Ультразвуковое обследование популяций пациентов показало, что начало желчнокаменной болезни приходится на возраст от 2 до 4 лет [47]. С возрастом частота встречаемости желчнокаменной болезни увеличивается, достигая к 18 годам 30%. Распространенность этого осложнения зависит от пищевых привязанностей пациентов (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 [43,44,47-49].

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 [47-49]. Тем не менее, период наблюдения за пациентами в таких исследованиях мал.

Лихорадка, тошнота, рвота и боли в животе – частые проявления при многих заболеваниях печени, кишечника, поджелудочной железы, позвонков, легких и неврологических заболеваний [50]. В таблице 1 представлен перечень заболеваний, которые могут в дебюте иметь выше перечисленные симптомы, и часто встречаются у пациентов СКБ [50].

Таблица 1. 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, обструкции внепеченочной, хронического холецистита, или наркотически индуцированного спазма сфинктера Одди.

Описано несколько случаев прогрессирующего холестаза, которые характеризовались болью в верхнем правом квадранте живота, экстремально высоким содержанием билирубина, резким повышением щелочной фосфатазы, варибельным повышением печеночных трансаминаз, часто сопровождались почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и выраженной гипокоагуляцией [51]. Смертность за счет неконтролируемой кровоточивости и печеночноклеточной недостаточности [51].

Секвестрация в селезенке – основная причина острого глубокого снижения гемоглобина, что не редко приводит к летальному исходу (у детей одна из основных причин смерти) [26,52].

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 пациентов с HbSS СКБ, реже при HbSC и S/β⁺-талассемией (средний

возраст 9 лет) [52].

Почки у пациентов с СКБ имеют множественные структурные и функциональные нарушения на протяжении всего нефрона [53]. Мозговое вещество почки, место расположения почечных канальцев, сосудов (часто называется *vasa recta*) характеризуется гипоксией, ацидом, 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 2 суммированы все почечные осложнения вызванные СКБ [53].

Таблица 2. 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 пациентов с возрастом или «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена
--	---

Гипостенурия – неспособность концентрировать мочу – наиболее частое почечное осложнение СКБ, которое развивается уже в раннем детском возрасте и проявляется в виде энуреза [54]. Нарушение концентрационной функции почек часто сочетается с никтурией [53,54]. В результате нарушенной способности концентрировать мочу пациенты с СКБ более чувствительны к дегидратации, фактору который провоцирует развитие вазо-окклюзии. Поэтому пациентам с СКБ очень важно употреблять много жидкости для компенсации ее потери за счет гипостенурии (**уровень убедительности доказательства С**) [54].

Ночной энурез может быть проявлением гипоксии головного мозга, что происходит за счет пролиферативной эндотелиопатии и может быть одним из проявлений «немых» инсультов у пациентов 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 С**) [1-5,9,10], при отсутствии ответа на стандартные для купирования ночного энуреза рекомендации рассмотреть вопрос о терапии десмопрессинном (**уровень убедительности доказательства С**) [54].

У пациентов с СКБ часто встречается дисфункция канальцев [54]. Обычно пациенты имеют нормальный ответ на альдостерон и ренин. Первично – неполный ацидоз дистальных почечных канальцев, тяжесть нарушения кислотности мочи связана отчасти с тяжестью гипостенурии [54].

Нарушение экскреции калия не приводит к гиперкалиемии при сохранении функции почек, но при использовании пациентами гипотензивных препаратов (блокаторы ангиотензин превращающего фермента, бета-блокаторы и калий-сберегающие диуретики) может развиваться гиперкалиемия (**уровень убедительности доказательства С**) [1-5,9,10,54].

Повышение секреции креатинина приводит к низкому содержанию креатинина в

сыворотке крови и, таким образом, переоценке функции клубочковой фильтрации у пациентов 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 [54].

Несмотря на повышение секреции мочевой кислоты пациенты с СКБ часто имеют гиперурикемию и предрасположены к вторичной подагре [54].

Гематурия – частое осложнение при СКБ, которое развивается в результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек [1-5,9,10]. Она может быть манифестным признаком папиллярного некроза или почечной медуллярной карциномы [54]. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне редко вовлекается билатеральная почка.

Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS) [1-5,9,10,54].

ОПН развивается у пациентов с СКБ как одно из проявлений синдрома острой полиорганной недостаточности (СОПОН) [1-5,9,10,54]. 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 СОПОН – вазо-окклюзия мелких сосудов в органах-мишенях с развитием ишемии паренхимы органов и нарушение их функции. ОПН может сопровождать рабдомиолиз.

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, - наиболее частая манифестация поражения клубочков у пациентов СКБ [1-5,9,10,54]. Более того, до 40% пациентов СКБ (HbSS) могут перейти в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [55]. 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 пациентов СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия, кроме того высокий риск развития ХПН отмечается у пациентов с «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена.

Приапизм – стойкая самопроизвольная болезненная эрекция [56]. Средний возраст развития этого осложнения 12 лет, к 20 годам 89% мужчин пациентов СКБ имели один или несколько эпизодов [56]. 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 [1-5,9,10,56]. Повторные эпизоды приапизма

приводят к фиброзу и импотенции [1-5,9,10,56]. 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 [56].

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 [57].

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 С**) [57,58].

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 [1-5,9,10,57].

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 [1-6,9,10,59].

Трофические язвы нижних конечностей у детей встречаются редко [1-6]. 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 [1-6,9,10]. Терапия гидроксикарбамидом или программной заместительной терапией эритроцитарной массы не влияют на частоту развития и степень тяжести трофических язв.

Осложнения беременности у пациенток с СКБ (таблица 3) (уровень убедительности доказательства А) [60].

Таблица 3. Осложнения беременности у женщин, пациентов 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		

1.4 Кодирование по МКБ-10

D57 – серповидно-клеточные нарушения

D57.0 – серповидно-клеточная анемия с кризом (HbSS болезнь с кризом)

D57.1 – серповидно-клеточная анемия без криза

D57.2 – двойные гетерозиготные серповидно-клеточные нарушения (болезнь HbSC, HbSD, HbSE и др.)

D57.3 – Носительство признака серповидно-клеточности

D57.8 – другие серповидно-клеточные нарушения

D56.1 – серповидно-клеточная бета-талассемия

1.5 Классификация

В настоящее время СКБ подразделяется в зависимости от наличия, или отсутствия криза и специфического генотипа [1-6]:

- серповидно-клеточная анемия с кризом;
- серповидно-клеточная анемия без криза;
- серповидно-клеточные нарушения с кризом;
- серповидно-клеточные нарушения без криза;
- серповидно-клеточная бета-талассемия с кризом;
- серповидно-клеточная бета-талассемия без криза.

1.6 Клиническая картина

Бледность кожи и слизисты оболочек, иногда легкая иктеричность, появляются в возрасте 3-6 мес. и усиливаются с возрастом.

Спленомегалия может присутствовать у некоторых пациентов в возрасте старше 6 месяцев, но у большинства к 6-8 годам наступает аспления вследствие вазо-окклюзивных кризов.

Гепатомегалия может присутствовать у пациентов первых 10 лет жизни.

Болевой синдром различной локализации и интенсивности у пациентов старше 1 года вследствие вазо-окклюзивных кризов.

Субфебрилитет / фебрильная лихорадка вследствие вазо-окклюзивных кризов у пациентов старше 1 года.

Отставание в физическом и половом развитии в детском и подростковом возрасте.

Развитие тех или иных осложнений СКБ сопровождается расширением клинических проявлений.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Основная жалоба – частые эпизоды боли различной интенсивности и локализации, сопровождающиеся повышением температуры, бледность кожи и слизистых, в раннем возрасте могут быть головные боли с неврологическими проявлениями. Могут быть жалобы на энурез, нарушение зрения, одышку, желтуху [1-6,9,10].

Сбор анамнеза при СКБ подразумевает тщательный расспрос о возрасте появления первых симптомов заболевания, наличие в семье детей или взрослых с аналогичными проявлениями (заболеванием) [1-6].

При осмотре (первичном или при динамическом наблюдении) необходимо документировать анамнестические данные [1,2]:

- 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).

2.2 Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, рост, масса тела, физическое развитие; степень выраженности бледности, желтухи, размеры печени и селезенки, наличие шума в сердце; артериальное давление [1-6].

СКБ у детей раннего возраста имеет различные проявления. Самым первым клиническим проявлением может быть желтуха в течение первых нескольких недель

жизни. Если гемолиз не интенсивный, то о наличии желтухи свидетельствует желтушный цвет склер. У детей первых месяцев жизни часто встречается гепатомегалия. Часто при СКБ (все формы, кроме СКА) выявляется увеличенная селезенка. При длительно существующей анемии у пациентов СКБ может выслушиваться мезосистолический шум при аускультации сердца. В более старшем возрасте обращает на себя внимание отставание в физическом и половом развитии [1-6,9,10]

2.3 Диагностика, в том числе лабораторная

Диагноз СКБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (**уровень убедительности доказательства А, уровень достоверности доказательства 1**) [1-6,9,10,].

Методы лабораторной диагностики СКБ [1-6,61-65]:

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).

***Комментарии:** Биохимический тест на серповидность будет диагностически значимым только у детей старше 2 лет, т.к. присутствие большого количества HbF делает его ложно отрицательным [2,61-65].*

2.4 Инструментальная диагностика

- Дуплексное исследование скорости кровотока по средней мозговой артерии и другим интракраниальным артериям (**уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**) [1-6,66,67].
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T2* печени и сердца (**уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1**).

Комментарии: Рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике перегрузки железом, как осложнения регулярных трансфузий эритроцитарной массы [31-35].

- Для диагностики костных осложнений наиболее информативной является МРТ, в ее отсутствие УЗИ, что позволяет в ранние сроки выявить остеонекроз и аномалии костей и суставов у детей (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,58,68].

2.5 Иная диагностика

При необходимости пренатальная диагностика может быть проведена до 12-й недели беременности.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: обеспечить нормальный рост и развитие ребенка, сохранить трудоспособность в подростковом и взрослом возрасте, обеспечить хорошее качество жизни пациента [1-6,9,10,69-74].

Фармакологическая стимуляция синтеза HbF (**уровень убедительности доказательства А**) [1-6,9,10,69-77].

Для фармакологической стимуляции синтеза HbF используется много препаратов, наиболее изучен гидроксикарбамид. Его постоянный длительный прием обеспечивает у 90% пациентов 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 А**) [1-6,9,10,69-77]. Необходимо контролировать общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (Hb, MCV, WBC, PLT, ретикулоциты), %HbF, биохимический анализ крови (общий билирубин, креатинин, мочевины, ЛДГ) каждые 3-6 месяцев.

Критерии гематологического ответа:

1. полный — Hb >100 г/л, отсутствие болевых кризов и других осложнений СКБ;
2. частичный — Hb 85-100 г/л, отсутствие значимых болевых кризов и других

осложнений СКБ;

3. отсутствие ответа — Hb <85 г/л, частые болевые кризы различной интенсивности, могут быть и другие осложнения СКБ.

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

Трансфузионная терапия эритроцитной массой

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 [1-6,9,10,69-74,78-84].

1. Простая малообъемная трансфузия эритроцитной массы (взвеси) (<7 мл эр.массы/кг, целевой Hb 100-110 г/л) показана при (**уровень убедительности доказательства А**) [78,79,81-84]:

- 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 А**) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130 г/л) показана при [78-84]:

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

3. Хронические регулярные трансфузии (**уровень убедительности доказательства А**) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130

г/л) показана при [78,79,81-84]:

- церебральная васкулопатия;
- повторный тяжелый острый грудной синдром и/или тяжелый болевой (вазо-оклюзивный) 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 пациентов 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**) [1,2,69-74,78,79].

Заместительная терапия эритроцитной массой (взвесью) должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией (**уровень убедительности доказательства А**) [1-6,9,10,69-74,85-98] для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800-1000 мкг/л. Начало хелаторной терапии после 10-15 трансфузий эритроцитной массы (взвеси) при ферритине сыворотки не менее 1000 мкг/л, отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотки 600 мкг/л. Хелаторы: деферазирокс (лекарственная форма таблетка диспергируемая - начальная доза 30 мг/кг/сут *per os* ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки; лекарственная форма таблетка, покрытая пленочной оболочкой, - начальная доза 21 мг/кг/сут *per os* ежедневно, далее с шагом 3,5 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 ч), при необходимости интенсивной хелации, в случае развития застойной сердечной недостаточности 100 мг/кг/сут непрерывно внутривенно капельно в течение 7-10 дней (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,85-89,91-95,97,98]. Для интенсификации хелаторной терапии может использоваться комбинация деферазирока (30 мг/кг/сут или

21 мг/кг/сут в зависимости от лекарственной формы per os ежедневно) в сочетании с дефероксамином (40-50 мг/кг/сут подкожно медленно в течение 8-12 ч ежедневно) или комбинация дефероксамина (40-50 мг/кг/сут подкожно медленно в течение 8-12 ч ежедневно) с деферипроном (75 мг/кг/сут в два приема внутрь ежедневно) (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,85-95,98].

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

1. сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, сывороточный ферритин каждые 3 мес при подборе дозы хелатора, далее каждые 6 мес;
2. клиренс эндогенного креатинина до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес;
3. МРТ T2* печени и миокарда 1 раз в год.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (уровень убедительности доказательства В) проводится с целью радикального излечения от СКБ [1,2,71-73,99-102]:

Показано, что после родственной HLA-совместимой ТГСК выживаемость без возврата СКБ составляет 80-92%, смертность, в основном от хронической РТПХ, составляет 5-10% [99,100]. ТГСК целесообразно провести в случае наличия родственного HLA-совместимого донора, возраст до 17 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, в год в течение последних 3-4 лет [1,2,101,102]. ТГСК не рекомендуется если, донор является пациентом с гемоглобинопатией, у реципиента индекс Карновского <70%, портальный фиброз средней или выраженной степени, нарушение клубочковой функции почек средней и тяжелой степени, выраженное нарушение интеллекта, множественный эпифизарный аваскулярный некроз, хроническая дыхательная недостаточность 3-4 ст., кардиомиопатия, ВИЧ инфекция [1,2,101,102].

3.2 Хирургическое лечение

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 пациентов 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 асплениии. Наиболее высоки риски у пациентов с HbSS и S/ β^0 -талассемией [1-6,9,10,69-74,103]. Проведено много клинических исследований, направленных на снижение риска хирургических вмешательств и анестезии. Частота развития послеоперационных осложнений увеличивается с возрастом пациента (~1,3 на каждые 10 лет жизни) (**уровень убедительности доказательства С**) [1-6,69-74,103-105]. Осложнения развиваются чаще у пациентов, которым проводили региональную анестезию, нежели при общей анестезии (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,103,104]. Аденомотомия и тонзиллэктомия у пациентов с СКБ расцениваются как оперативные вмешательства высокого риска в связи с кровопотерей, невозможностью пить, потерей жидкости (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,103-105].

Во время предоперационной подготовки (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,103-107] необходимо обратить внимание на гематокрит, периферическую перфузию и кислородный статус. Минимум за 8 часов до оперативного вмешательства необходимо предоперационное введение жидкостей (гемоделиция) и вне зависимости от степени риска оперативного вмешательства проведение трансфузии эритроцитной массы: при низком риске – простая трансфузия для обеспечения Hb ~100 г/л, при среднем и высоком – обменная (снижение концентрации HbS менее 30%) [1,2,69-74,103].

Интраоперационно нужно мониторировать АД, ритм и частоту сердечных сокращений, оксигенацию, и температуру (предупреждение охлаждения) на протяжении всего оперативного вмешательства (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,103-105].

Послеоперационное ведение (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,103] – обеспечение дыхания кислородом с контролем газов крови (sO_2), гидратация и респираторная поддержка/терапия.

Частые хирургические вмешательства при СКБ – аденотонзиллэктомия, спленэктомия, холецистэктомия (обычно лапароскопическая), замена купных суставов, установка порт-системы [1,2].

Хирургическое лечение осложнений СКА

Малые субарахноидальные кровоизлияния могут не иметь определенной причины (мешотчатой аневризмы, артериовенозной мальформации (АВМ)), не смотря на это ангиография рекомендуется для выявления аневризмы или АВМ для возможного хирургического вмешательства (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,69-

74]. 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**) [1,2,69-74].

При отслойке сетчатки или обширном кровоизлиянии в стекловидное тело обычно требуется хирургическое вмешательство. Хирургические методы включают витреоректомию. 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 (НвА должен составить в кровотоке пациента минимум 50-60%) (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,108].

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**) [1,2,108]. Потеря зрения вследствие кровоизлияния или отслойки сетчатки также требует экстренного вмешательства, в течение 24-48 часов с момента события (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,108].

Лапароскопическая холецистэктомия для хорошо подготовленного пациента – стандартный подход (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,106,107]. Однако симптомы холецистита часто сохраняются после холецистэктомии. Интраоперационная холангиография имеет ложно положительные результаты в 25% случаев, поэтому необходимо отдавать предпочтение эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография во время лапароскопической холецистэктомии (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,107]. Агрессивный подход обеспечивает преимущество снижения риска осложнений желчно-каменной болезни, а также устранение болезни желчного пузыря в дифференциальной диагностике боли в правом верхнем квадранте живота.

3.3 Иное лечение (лечение осложнений СКБ)

Болевые кризы

Боль при СКБ можно подразделить на острую и хроническую [1-6,9,10,69-74,109-

130]. Состояния, ассоциированные с болевыми кризами представлены в таблице 4. 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 4. Острая и хроническая боль и осложнения СКБ [1-6,9,10,69-74,113-115,117,119,121,123].

Синдром острой боли	Синдром хронической боли
Острый грудной синдром (ОГС)	Артрит
Холецистит	Артропатия
Синдром рук-ног (дактилит)	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 развития, функциональный статус, когнитивную функцию, эмоциональное состояние. Все эти факторы должны также учитываться при выборе терапии. Купирование боли должно быть быстрым и максимально эффективным [1-6,9,10,69-74,109-117].

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 [1,2,69-74,112-117]. Очень важно для купирования тяжелых эпизодов боли наличие дневных стационаров в зоне досягаемости для пациентов, что снижает количество и продолжительность госпитализаций в

круглосуточный стационар [1,2,109,111,114,115].

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**) [1,2,69-74,112-117].

Эффективно 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**) [1,2,69-74,112-117].

На рис. 1 представлен алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациентов с СКБ [1,2].

Для оценки интенсивности боли у детей целесообразно использовать шкалу «Лицо боли» (Приложение Г, рис.2) и визуальную аналоговую шкалу (Приложение Г, рис.3-4) или другие мультимерные шкалы для острой или хронической боли [1,2,69-74,112-117]. 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**) [1,2,69-74,112-117]. Необходимо помнить, что около 20% людей не имеют фермента, необходимого для конвертации кодеин 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 (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,112-117].

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.) [1,2,69-74,112-129]:

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 КСI/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**) [1,2,69-74,109-132]. 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**) [1,2,69-74,109-132].

В целом, лекарственные препараты и нагрузочные дозы должны быть выбраны после оценки текущего состояния пациента и рассмотрения истории болезни пациента, в том числе [1,2,69-74,109-129]:

- 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 [1,2,69-74,109-132].

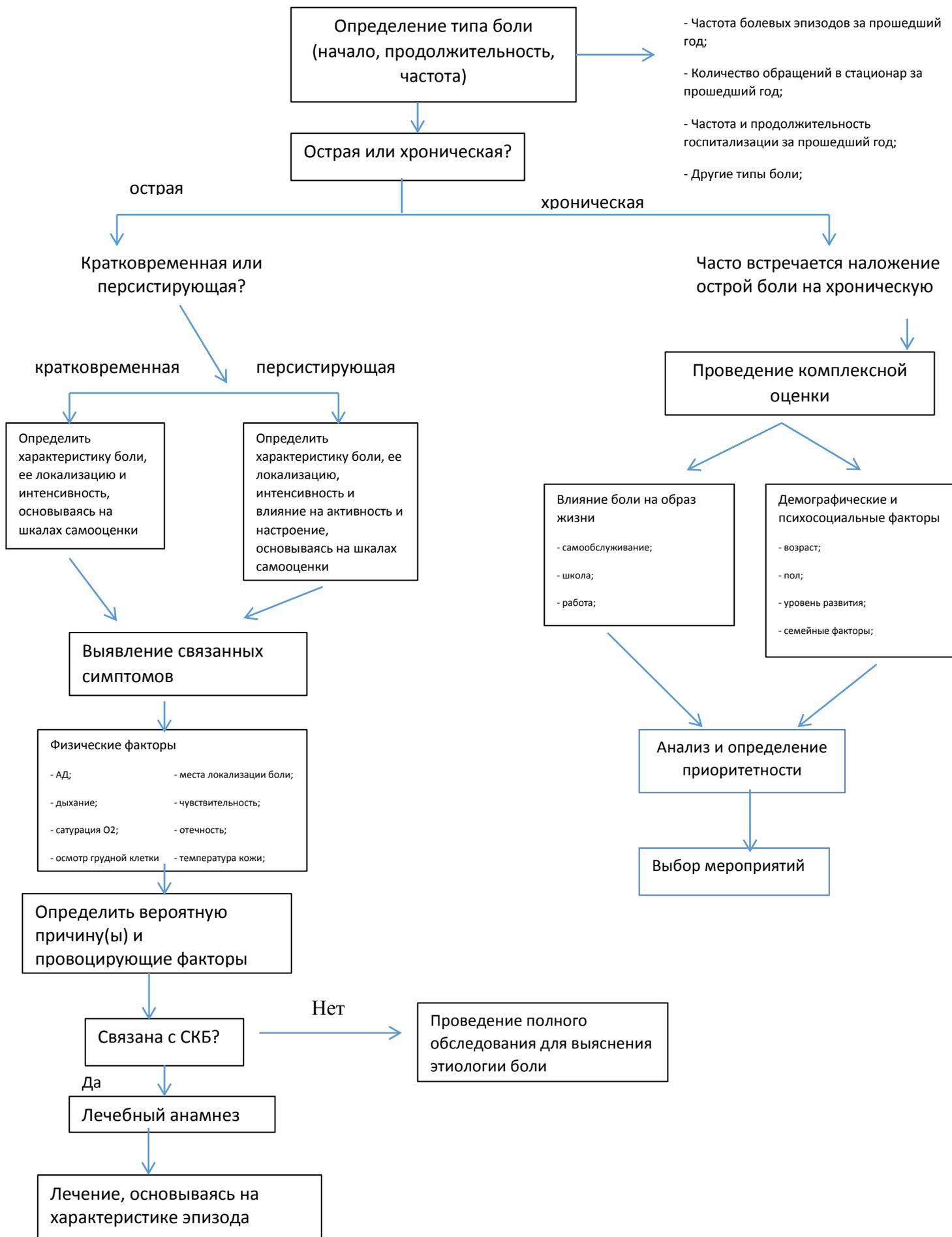


Рис.1. Алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациента с СКБ.

Постоянное мониторирование интенсивности болевого синдрома

Оценка боли перед фармакологическим вмешательством, на пике эффекта препарата, и через определенные промежутки времени, пока не будет достигнута адекватность и продолжительность эффекта анальгезии. 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 верхней оценки шкалы боли. Оценка ответа на терапию через 15-30 минут после каждой дозы путем оценки интенсивности боли, эффективности обезболивания, настроения и уровня 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 [1,2,69-74,109-129].

Индивидуальный подбор дозы анальгетика (титрование обезболивания)

Повторяющийся, пожизненный характер боли при СКБ должен учитываться при купировании острых приступов боли, что позволит боль сделать терпимой и побочные эффекты свести к минимуму [1,2,69-74,109-130]. Лекарственные препараты могут комбинироваться для повышения эффективности и безопасности. Нестероидные 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 [1,2,69-74,109-132].

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 [1,2,69-74,109-132]. Можно также изменить путь введения или режим введения препарата, если боль плохо контролируется болюсными инъекциями, или если требуются частые введения для контроля боли.

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

доказательства С) [1,2,121,125,127].

Боль средней и высокой интенсивности купируется опиоидами (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,109-132] с/без сочетанием с НПВП или адьювантными препаратами. Дозовый режим представлен в таблицах 4-5 [1,2,69-74,109-132]. 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 морфин-эквивалентные 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. 5) [1,2,69-74,109-132]

Морфина гидрохлорид назначают внутрь, вводят подкожно и перидурально. Дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния пациента. 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 м г/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 5. 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	10 мг внутрь каждые 6-8		Не дольше 5 суток

трометамин	часов		
Магния салсалат	650 мг каждые 4 часа		
Меклофенамат 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 6 . 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
		Внутри ³⁶	Парентерально	Внутри	Парентерально	
Морфин	М6Г и М3Г	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 пациентов.	Есть в ректальных свечах
Кодеин	Морфин	60 мг каждые 4 ч или 0,5 мг/кг каждые 4-6 ч.	60 мг каждые 2 ч	0,5 мг/кг каждые 4-6 ч.	Не используется	
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, растворяемые 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 пациентов 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 пациентов 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 пациента. 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.

[Введите текст]

Детям с момента рождения 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 (0,01-0,015 мг/кг массы тела) разводят в 2-4 мл изотонического раствора натрия хлорида. 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 пациентов. 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 до 14 лет. Взрослым и детям старше 14 лет разовая доза 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.

[Введите текст]

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 С) [1,2,69-74,109-117,129]. 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

[Введите текст]

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) [1,2,69-74,109]. 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.

***Комментарий:** 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 [1,2,123].*

- 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

[Введите текст]

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.

Лечение транзиторной красноклеточной аплазии (уровень убедительности доказательства С) [1,2,69-74]

Контролируемых исследований по терапии ТКА не проводилось. Часть пациентов выздоравливают самостоятельно. В случае глубокой анемии требуются трансфузии эритроцитарной массы. Наиболее часто трансфузии требуются у пациентов с HbSS, наименее часто – HbSC. Описан случай комбинированного лечения без использования эритроцитарной массы (взвеси) у ребенка с HbSD: однократное введение ВВИГ в дозе 1 г/кг в сочетании с ежедневными инъекциями рекомбинантного эритропоэтина в дозе 100

[Введите текст]

Ед/кг. На 4-й день терапии был отмечен существенный прирост числа ретикулоцитов. В настоящее время ВВИГ рассматривается как терапия выбора при ТКА.

Комментарий: 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 $10 \times 10^9/\text{л}$). 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 В19 в крови. При выздоровлении от парвовирусной В19 инфекции появляется защитный титр IgG, что препятствует повторному заболеванию этой инфекцией в течение всей жизни пациентов.

Хотя большинство взрослых приобрели иммунитет к парвовирусу В19, работники больницы, которые восприимчивы и имеют контакт с пациентами 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 субарахноидального кровоизлияния

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.

[Введите текст]

Эффект переливания эритроцитарной массы на ход и исход кровоизлияния не известно, однако, снижение концентрации HbS до менее чем 30% от общего гемоглобина рекомендуется для восстановления микроциркуляции (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74]. 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**) [1,2,69-74]. Использование нимодипина в этой ситуации у детей не доказано, но разумно на основе эмпирического опыта (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,69-72,74]. Доза препарата для взрослых - 60 мг внутрь каждые 4 часа в течение 21 дней, для детей корректируется в зависимости от массы тела ребенка.

Лечение ишемического инсульта у детей

При появлении клинических симптомов инсульта у ребенка необходима экстренная госпитализация в специализированный стационар, где есть неврологическая и гематологическая службы [1,2,82,83,134-138] для уточнения характера инсульта (проведение МРТ диагностики) и незамедлительного проведения заменой трансфузии эритроцитной массы (см. раздел трансфузионная терапия), в случае обнаружения внутримозгового кровотечения/кровоизлияния – хирургическая коррекция (см. раздел Хирургическое лечение).

Лечение ишемического инсульта у взрослых

У взрослых пациентов СКБ при ишемическом инсульте рекомендуется использование t-PA (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,27,69-74,82,83,136,139-141] 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 если [1,2,27,139-141]:

- 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.,

[Введите текст]

- 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 внутримозговое кровоизлияние,
- содержание глюкозы в сыворотке крови менее 2,76 ммоль/л (50 мг/дл) или более 20 ммоль/л (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-PA возможно развитие кровотечений/кровоизлияний, риск их 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**) [1,2,136,138,139]. 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-PA (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,136,139-141].

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

Комментарий:

Клинические проявления внутримозгового 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 головного мозга без контрастного усиления должно быть выполнено как можно скорее [1,2,133-139].

[Введите текст]

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 С**) [1,2,69-74,134,142,143]. Это клинически значимо, потому что аневризма может повторно вызвать кровотечение, у пациентов с СКБ могут быть множественные аневризмы, которые требуют лечения. Аневризмы и АВМ могут быть идентифицированы с помощью МРТ, но требуется проведение ангиографии для подтверждения.

Интрапаренхимальное кровоизлияние может быть связано с васкулопатией большого сосуда, особенно если формирование болезни Моямоя. 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 бывает крайне редко, только в случае, когда происходит разрыв стенки хрупкого сосуда при болезни Моямоя 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.

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

Лечение поражения глаз при СКБ

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 С**) [1,2,108].

Комментарий: Периферическая вазо-окклюзия сосудов сетчатки может быть выявлена уже в возрасте 20 месяцев жизни, клинически значимое поражение сетчатки обычно отмечается в возрасте 15-30 лет. «Серповидно-клеточная» ретинопатия наиболее часто и рано развивается у пациентов HbSC, но и у пациентов HbSS и S- β -талассемией бывают также достаточно часто. Стадия IV и V ретинопатии чаще диагностируется у пациентов HbSC, чем у пациентов HbSS. Менее тяжелое системное поражение при СКБ у пациентов с HbSC и S- β -талассемией сопровождается парадоксально более тяжелым поражением глаз, чем при HbSS. Риск развития пролиферативной ретинопатии увеличивается с возрастом [1-6].

Диагностика пролиферативной ретинопатии – осмотр с расширенным зрачком с использованием широко-полосного непрямого офтальмоскопа (щелевая лампа), оценка кровотока в сетчатке методом флюоресцентной ангиографии [1,2,108].

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

Лечение сердечно-сосудистых осложнений

Застойная сердечная недостаточность у пациентов 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 пациентов с СКБ должна быть начата (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,32,144]:

- при повышении систолического АД на 20 мм рт ст или диастолического АД на 10 мм рт ст.

[Введите текст]

- 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 С**) [1,2,32,69-74,144]. Диуретики следует использовать крайне осторожно, т.к. они могут спровоцировать развитие вазооклюзивный криза (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,32,69-74,144]. Возможно использование β -адреноблокаторов (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,32,144]. Тяжелое повышение артериального давления требует исключения вторичной гипертензии.

Лечение ОГС [1,2,35-40,69-74,145-147]

Необходимо исследовать газы крови и рассчитывать альвеолярно-артериальных 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 пациентов. 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 эритроцитной 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 пациентов часто ошибочно приписывается избытку опиоидов, что приводит к отсрочке

[Введите текст]

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 при ОГС. Гиперреактивность бронхов возникает у одной четверти пациентов с ОГС и требует назначения бронходилататоров (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,35,36,144,145]. Необходимо избегать избытка жидкости, для этого используют 5% раствор декстрозы в воде или в 1/2- или 1/4-физиологического раствора и уменьшение скорости инфузии в 1,5 меньше необходимого (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,35,36,144,145]. Есть описания использования дексаметазона, ингаляций оксида азота в лечении ОГС (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,35,36,145].

Терапия гидроксикарбамидом снижает частоту развития ОГС на 50% (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,35,36,69-74,144-146]. Регулярная трансфузионная терапия также может снизить частоту развития ОГС (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,35,36,69-74,144-146].

Лечение легочной гипертензии

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 эритроцитной массой. Терапия гидроксикарбамидом не предотвращает развитие ЛГ (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,37,42,69-74,148,149].

Лечение синдрома системной жировой эмболии

Лечение ССЖЭ должно быть комплексным и проводиться в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации. Трансфузионная терапия (простые или обменные трансфузии эритроцитарной массы) предотвращает летальный исход ССЖЭ при СКБ (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,40-42,69-74]. Трансфузии эритроцитной массы, снижая концентрацию HbS пациента, препятствуют полимеризации

[Введите текст]

HbS, улучшают микроциркуляцию легких и других органов.

Лечение острой секвестрации в печени

Острая секвестрация в печени, редко диагностируемое осложнение вазо-окклюзивного криза, характеризуется стремительно нарастающим увеличением размеров печени в сочетании с быстрым снижением гематокрита/Hb 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**) [1,2,43,50,150].

Лечение прогрессирующего холестаза

При гистологическом исследовании печени пациентов с холестазом (острым и прогрессирующим) определяется множественные серповидные клетки внутри синусоидов, гиперплазия купферовских клеток с фагоцитозом серповидных эритроцитов. лечение – замены трансфузии эритроцитной массы, плазмоферез со свежемороженой плазмой, трансфузии тромбоконцентрата (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,48,51].

Лечение хронического гепатита с исходом в цирроз у пациентов СКБ

Есть опыт трансплантации печени при циррозе у пациентов с СКБ (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,151]. При хроническом гепатите С только 25% пациентов имеют незначительное (в пределах 2-х норм) повышение АЛТ/АСТ. Часто хронический гепатит С у пациентов СКБ имеет внепеченочную манифестацию включая: кожный лейкоцитокластный васкулит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия с пурпурой, артралгии, гломерулонефрит и периферическая нейропатия. Лечение гепатита С при СКБ показано при персистирующем повышении активности АЛТ/АСТ и выявлении

[Введите текст]

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**) [1,2,43].

Лечение аутоиммунного гепатита при СКБ

Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита у пациентов с СКБ (**уровень убедительности доказательства D**) [152]. Он характеризуется наличием Т-клеточных инфильтратов в перипортальных 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 плазмаферез (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,152]. Длительный (в течение 24 месяцев) прием преднизолона и азатиоприна вызывал ремиссию клиническую (биохимическую и затем гистологическую) у пациентов с СКБ (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,152].

Лечение острой секвестрации в селезенке

Лечение ОСС должно быть начато немедленно (ОСС может быть фатальным в течение первых часов), главное коррекция гиповолемии путем трансфузия эритроцитной массы [1,2,26,69-74,153-158]. После трансфузии эритроцитарной 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 пациента: динамическое наблюдение, хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы, спленэктомия (тотальная) [1,2,26,69-74,153-159]. Динамическое наблюдение рекомендуется для взрослых пациентов, т.к. ОСС у них как правило средней степени тяжести и развивается существенно реже, чем у детей (**уровень убедительности доказательства В**) [1-6,26,69-74,154,155,157-159]. Хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы рекомендуются детям до 2-летнего возраста (**уровень убедительности доказательства В**) [1-6,26,69-74,153-155]. Всем пациентам СКБ в возрасте старше 2 лет при развитии тяжелого ОСС рекомендуется проведение спленэктомии (**уровень убедительности доказательства В**) [1-6,26,69-74,153-159].

Лечение гематурии при СКБ

Лечение, после исключения злокачественного заболевания почек [160], включает

[Введите текст]

постельный режим, контроль диуреза (выпито/выделено), при существенной кровопотере – назначение препаратов железа или трансфузии эритроцитной массы (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,161,162], возможна терапия вазопрессином и эпсилон-аминокапроновой кислотой (6-8 г/сут в 4-6 приемов, позволяет купировать гематурию в течение 2-3 дней) (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,162]. Последние могут вызвать тромбообразование в сосудах почек, которые могут разрешиться самостоятельно в течение 2-37 дней, поэтому их назначение не желательно. При длительном и жизни-угрожающем кровотечении из почки можно рассмотреть вариант хирургического лечения: резекция кровоточащего сегмента или односторонняя нефрэктомия (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,161].

Лечение ночного энуреза при СКБ

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 С**) [1,2,163,164], при отсутствии ответа на стандартные для купирования ночного энуреза рекомендации рассмотреть вопрос о терапии десмопрессином (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,163,164].

Лечение хронической почечной недостаточности при СКБ

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 С**) [1,2,55]. Есть сообщения о том, что адекватная гипотензивная терапия способствует замедлению прогрессии в ХПН (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,55], однако необходимо помнить, что чрезмерное понижение АД и дегидратация приводят к развитию вазо-окклюзии. Содержание эритропоэтина у пациентов СКБ выше, чем ожидается при данном содержании Hb, что объясняется сдвигом кривой диссоциации кислорода вправо. При прогрессивном нарушении функции почек пациенты с СКБ будут нуждаться в терапии эритропоэтином, дозы которого должны быть выше, чем для пациентов без СКБ (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,55]. При неэффективности эритропоэтина необходимо проводить трансфузии эритроцитной массы не допуская перегрузки объемом (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,55].

[Введите текст]

При ХПН у пациентов СКБ проводят гемодиализ или перитонеальный диализ (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,55], трансплантацию почек (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,55]. Для предотвращения повреждения трансплантированной почки целесообразно проводить замены трансфузии эритроцитной массы или флеботомии при высоком гемоглобине (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,55].

Лечение острой почечной недостаточности

Быстрое начало трансфузионной терапии (простой или обменной) позволяет полностью разрешить ОПН и сохранить функцию почек.

Лечение приапизма

При коротких эпизодах приапизма рекомендуется пить дополнительный объем жидкости, принять внутрь анальгетик, и, как только начался эпизод, немедленно помочиться (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,56,165]. 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**) [1,2,56,165]. В случае неэффективности рекомендуется автоматическая обменная 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**) [1,2,56,165]. Для купирования приапизма можно дополнительно использовать препараты α -агонисты и β -агонисты, например, тербуталин (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,56,165], α -агонист этилефрин в виде инъекции кавернозный синус (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,56,165].

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**

[Введите текст]

убедительности доказательства D) [165].

Комментарий: Сочетание СКБ, приапизма, заменной трансфузии и неврологического осложнения названо ASPEN синдром [1,2,56].

Лечение аваскулярного некроза головок плечевой и бедренной костей

Пациентам необходим охранительный режим, физиотерапевтические процедуры, адекватное обезболивание (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,57,166], при выявлении 3 и выше стадии поражения сустава – ортопедическое хирургическое лечение (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,57,166].

Лечение дактилита

Лечение дактилита – гидратация и обезболивание (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,9,10,57]. Развитие дактилита в течение первых 2 лет жизни свидетельствует о тяжелом течении СКБ в будущем (**уровень убедительности C**) [1,2,9,10,57].

Лечение трофических язв нижних конечностей

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 C**) [1,2,69-74], назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,69-74]. 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 C**) [1,2,69-74]. Терапия аргинана бутиратом (препарат существенно повышающий синтез HbF) показала наилучший результат в повышении HbF и профилактике развития язв нижних конечностей (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,69-74].

Лечение синдрома острой полиорганной недостаточности

[Введите текст]

Быстрое начало трансфузионной терапии (простые трансфузии или обменные трансфузии) для максимальное снижения концентрации HbS и дотация кислорода позволяют полностью разрешить этот синдром.

4. Реабилитация и диспансерное наблюдение

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с СКБ не разработано. Пациенты с СКБ вне зависимости от возраста и получаемой терапии могут посещать детские дошкольные, школьные учреждения, пребывать в оздоровительных лагерях, заниматься в физической культуре и спортом. Пациенты, перенесшие инсульт, особенно повторный, будут нуждаться в социальной реабилитации.

После установления диагноза, выбора лечебной тактики, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение врача-педиатра (если есть должность, то под наблюдение гематолога) по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно. Пациенты и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнениям как самого заболевания, так и проводимой терапии, обучены правилам индивидуальной гигиены и купированию боли.

СКБ – пожизненное заболевание, поэтому все пациенты нуждаются в постоянном наблюдении врача-гематолога и врача-педиатра/терапевта с привлечением при необходимости других специалистов (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,69-74]. В большинстве своем пациенты нуждаются в амбулаторном лечении и/или профилактике тяжелых проявлений заболевания или его осложнений, крайне редко требуется лечение в стационаре.

После 3 мес. жизни при существенном снижении HbF появляется риск развития гиподисфункции селезенки с повышением восприимчивости к некоторым жизни угрожающим бактериальным инфекциям (сепсису, менингиту и др.). Исследования, проведенные в США, показывают, что при HbSS резко возрастает частота тяжелых бактериальных инфекций, включая менингит и сепсис в течение первого полугодия жизни (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,167-173], при HbSC и S- β^+ -талассемии в течение первых 2-х лет жизни (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,167-173].

5. Профилактика

Важное место занимает профилактика инфекций (пенициллинопрофилактика и

[Введите текст]

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 асплениии при обследовании и лечении. Это подразумевает в кратчайшие сроки таким пациентам необходимо провести физикальный осмотр, сделать общий анализ крови, бакпосевы, рентгенографическое исследование и начать эмпирическую антибактериальную терапию. У детей с СКБ часто бывает незначительный фибрилитет, а риск летального исхода от недиагностированного *Streptococcus pneumoniae* сепсиса колосален, поэтому в случае лихорадки необходимо быстрое реагирование и агрессивное лечение (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,69-74,111]:

- родители и медицинский персонал должен знать, что температура выше $38,5^{\circ}\text{C}$ – неотложное состояние, ребенок должен быть госпитализирован;
- необходимо сделать базовое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки и/или КЩС, бакпосев крови, мочи и отделяемого из зева;
- дети с симптомами интоксикации и дети с температурой около 40°C 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 40°C без симптомов интоксикации показана госпитализация в стационар и назначение антибактериальной терапии парентерально в случае если:
 - изменение $s\text{O}_2$ или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - число лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или менее $5 \times 10^9/\text{л}$;
 - число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
 - гемоглобин менее 50 г/л;
 - сепсис в анамнезе.
- дети могут получать лечение в дневном стационаре, если у них нет интоксикации при температуре менее 40°C , никогда не было сепсиса, рентгенография органов грудной клетки или КЩС без патологии, пограничное количество лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобин; они могут быть отпущены под амбулаторное

[Введите текст]

наблюдение после назначения парентеральной антибактериальной терапии активной против *Streptococcus pneumonia* 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 pneumonia* чувствителен к назначенному антибиотику, родители обучены наблюдению за пациентом 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.

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 А**) [1-5,69-74,174-176]; пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема);

Вакцинопрофилактика (табл.2) [1-5,69-74,177-182]. 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 В**) [1-5,69-74,177-181]. Вакцинация против гепатита В в соответствии с национальным календарем прививок (**уровень убедительности доказательства С**) [1-5,69-74,177]. Ежегодная вакцинация против гриппа (**уровень убедительности доказательства С**) [1-5,69-74,177].

Профилактическая вакцинация проводится в соответствии с настоящими клиническими рекомендациями (таблица 7) [1-5,69-74,177-182].

Таблица 7. Рекомендуемый график вакцинопрофилактики детей с СКБ (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,69-74,177-182]

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

[Введите текст]

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.

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. У пациентов с СКБ, особенно детей, отмечается задержка роста, низкий нутритивный статус, задержка скелетного и полового созревания. Задержка роста становится заметной начиная с 6 месячного возраста. Считается, что это связано с ускорением метаболизма при

[Введите текст]

СКБ, снижением аппетита (иногда до анорексии) при болевых кризах, снижении абсорбции питательных веществ в ЖКТ [1,2,9,10,69-74,183-185]. Многочисленные исследования пациентов СКБ показали снижение содержания жировой ткани в подростковом возрасте, снижение содержания нежировых компонентов в структуре тела у всех пациентов вне зависимости от возраста, при этом существенно снижена мышечная масса и белковые запасы организма [1,2,9,10,183-185]. Было показано, что дотация цинка сульфата позволяет повысить темпы физического развития [1,2,9,10,69-74,186]. Пациенты СКБ вне зависимости от возраста нуждаются в гиперкалорийной диете, что позволяет существенно улучшить темпы роста (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74,183-185]. Добавление в рацион питания пациентам до 18-летнего 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**). [1,2,9,10,69-74,186]. Повышение содержания гомоцистеина у пациентов СКБ свидетельствует о субнормальной концентрации фолатов и требует дотации фолатов (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,188,189]. В связи с широко распространенным дефицитом витамина Д целесообразна дотация витамина Д из расчета 400 МЕ/сут с рождения до подросткового возраста и 200 МЕ/сут для взрослых пациентов СКБ, достаточное пребывание пациента на солнце и адекватное содержание кальция в рационе питания (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74,190-192]. У пациентов с HbSS отмечается задержка пубертата на 2-3 года, у пациентов с 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 и у мальчиков в возрасте 14,5 лет необходимо эндокринологическое обследование, для решения вопроса о необходимости гормонозаместительной терапии (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74]. Если пациент получает регулярные трансфузии эритроцитарной массы, нарушение функции гипофиза и/или гонад может быть вследствие перегрузки железом (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,69-74].

Пациентам с СКБ полезно заниматься физкультурой и спортом (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74], 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

[Введите текст]

достаточного количества жидкости для предотвращения дегидратации, что будет способствовать предотвращению развития вазо-окклюзивного криза.

Профилактика поражения ЦНС

Раннее выявление инсульта

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 А**) [1-6,66,67,69-74,193];
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**) [1-5,58,66-74,142].

Первичная профилактика

Если выявляется повышение скорости кровотока по средней мозговой артерии до 200 см/сек, необходимо начать регулярные (хронические) трансфузии эритроцитной массы для предупреждения развития ишемического инсульта (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,134,135].

Выявление факторов риска развития ишемического инсульта:

Помимо изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии к факторам риска относятся (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,133-136]:

- 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 факторами высокого риска развития ишемического инсульта являются дактилит, тяжелая анемия, лейкоцитоз (**уровень**

[Введите текст]

убедительности доказательства В) [1,2,9,10,133-136].

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**) [1,2,9,10,133].

Вторичная профилактика

Хронические трансфузии эритроцитной массы со снижением содержания HbS менее 30% от общего Hb значительно снижают риск повторного инсульта (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,134]. Хронические трансфузии эритроцитной массы должны продолжаться до 18-летнего возраста ребенка, но не менее 5 лет от начала трансфузий (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,134].

Однако некоторые пациенты, несмотря на адекватное снижение HbS трансфузиями эритроцитной массы, развивают повторные эпизоды поражения ЦНС. В этом случае необходимо определить содержание HbS в крови пациента (убедиться, что трансфузионная программа у пациента 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**) [1,2,9,10,134,194-196]. В случае выявления гиперкоагуляции необходимо проводить антикоагулянтную терапию варфарином (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,140,141,194-196].

Пациентам, перенесшим инфаркт/ишемию мозга, показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,100-102] 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.

Субклиническое поражение мозга

[Введите текст]

Примерно 13% детей (до 20% пациентов до 20-летнего возраста) 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 тестированием. Доказано повышение риска развития ишемического инсульта у детей, которые имеют отклонения по данным МРТ (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,9,10,69-74]. 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 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.

Поражение ЦНС у взрослых

В большинстве стран рекомендуется использовать педиатрические клинические рекомендации для профилактики и лечения ишемического инсульта у взрослых пациентов СКБ.

Профилактика инсульта у пациентов с ТИА проводится антиагрегантами или варфарином (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74,139,140,141] (таблица 7).

Пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендуется ниже следующее обследование (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74,139,140,141]:

- 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;

[Введите текст]

- Содержание гомоцистеина, титр антикардиолипидных антител.

Для вторичной профилактики инсульта используется антиагрегантная терапия и варфарин, дозовый режим представлен в таблице 8.

Таблица 8. Препараты для вторичной профилактики инсульта у взрослых пациентов СКБ.

Событие	Рекомендованная терапия	Возможная терапия
ТИА (атеротромбоз)	Ацетилсалициловая кислота (аспирин, ASA) 50-325 мг/сут	Дипиридамолом с замедленным высвобождением (ER-DR) 200 мг + ASA 25 мг Клопидогрел 75 мг/сут ASA 50-1300 мг/сут
ТИА (атеротромбоз) + непереносимость ASA; ТИА, возникшая на терапии ASA	ER-DR 200 мг + ASA 25 мг два раза в сутки	Варфарин (целевое МНО 2,0-3,0) ASA 50-1300 мг/сут
ТИА (кардиоэмболия)	Варфарин (целевое МНО 2,5, диапазон 2,0-3,0)	ASA 50-325 мг/сут (если варфарин противопоказан)

Альтернативная терапия – хронические (регулярные) трансфузии эритроцитарной массы аналогично педиатрической практике (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,9,10,69-74,83]. Хирургические вмешательства для коррекции синдрома Мюммия могут быть использованы в некоторых случаях (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,9,10,69-74].

Профилактика поражения глаз при СКБ

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

Пациентов 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**) [1,2,9,10,108].

Профилактика развития приопизма

[Введите текст]

Есть публикации о положительном эффекте псевдоэфедрина в дозе 30 мг/сут внутрь на ночь, инъекции леупролида (аналог гонадотропин-высвобождающего гормона, который угнетает гипоталамо-тестикулярную связь и продукцию тестостерона) (**уровень убедительности доказательства D**) [1,2,9,10,69-74,165], силбестрола в дозе 5 мг/сут внутрь в течение 3-4 дней далее поддерживающая существенно меньшая доза (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,9,10,69-74,165], длительная терапия гидроксикарбамидом (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,9,10,69-74,165] для предотвращения повторных эпизодов приапизма. Подростки и взрослые пациенты СКБ должны быть оповещены о том, что при сохранении признаков приапизма в течении 2-х и более часов должны обратиться за неотложной помощью к врачу. Для купирования легких проявлений и профилактики развития тяжелого приапизма пациенты должны всегда перед сном опорожнять мочевой пузырь, для купирования легких эпизодов – принять обезболивающий препарат и горячую ванну (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,9,10,69-74,165].

Необходимые мероприятия при диспансерном наблюдении представлены в таблице 9.

Таблица 9. Необходимые медицинские услуги при диспансерном наблюдении [1-6,9,10,69-74].

Исследования	Проводимая терапия	
	Гидроксикарбамид	Заместительная терапия эритроцитной массой без/с хелаторной терапией
Осмотр специалистами		
Врач-гематолог	Начало терапии – 1 раз в месяц для оценки эффективности и безопасности лечения Последующее наблюдение – 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Врач-офтальмолог	осмотр прозрачных сред глаза с медикаментозным расширением зрачка и в щелевой лампе – 1 раз в 12 мес.	
Врач-кардиолог	1 раз в 12 мес.	
Врач-эндокринолог		
Врач-невролог		
Инструментальные исследования		

[Введите текст]

Дуплексное исследование скорости кровотока по интракраниальным артериям	1 раз в 12 мес. начиная с 2 летнего возраста; если выявлено минимальное изменение, то каждые 4 мес. если выявлено ускорение кровотока по средней мозговой артерии, то повторить через 2-4 недели	
МРТ или МР-ангиография	1 раз в год при невозможности проведения дуплексного исследования кровотока по интракраниальным артериям и при выявлении повышения скорости кровотока по средней мозговой артерии >200 см/сек	
ЭКГ	1 раз в год, при выявлении патологии чаще	
ЭХО-КГ		
Холтеровское мониторирование сердечного ритма	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
Мониторирование суточного артериального давления	1 раз в год	Для пациентов в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
МРТ в режиме T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза	Не требуется	Для пациентов 5-ти лет и старше 1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости и почек	1 раз в год	1 раз в 6 мес
ARFI-эластография печени, поджелудочной железы	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год
Исследование функции внешнего дыхания	1 раз в год	Не требуется
Лабораторные исследования		
Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы	каждые 4 недели до завершения подбора дозы, далее 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Содержание HbF	Каждые 6 мес. в возрасте 6-24 мес.; 1 раз в год в возрасте >24 мес.	Только перед оперативном вмешательстве, для контроля заменного переливания эритроцитной массы

[Введите текст]

Общий клинический анализ мочи	1 раз в месяц	
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, K^+ , Na^+ , мочевая кислота)	1 раз в 12 мес.	1 раз в 1 месяц при подборе дозы хелатора, далее 1 раз в 3 месяца
Клиренс эндогенного креатинина	1 раз в 12 мес.	Каждые 6-12 месяцев при проведении хелаторной терапии
Сывороточное железо, ОЖСС (НЖСС), НТЖ, ферритин сыворотки	1 раз в 6-12 месяцев	До начала хелаторной терапии 1 раз в 6-12 месяцев; при подборе дозы хелатора каждые 3 месяца, далее каждые 6 месяцев
Чрезкожное определение сатурации кислорода	1 раз в 6 мес. для пациентов старше 1 года	
Антиэритроцитарные антитела (непрямая и прямая пробы Кумбса)	Не требуется	Перед каждой трансфузией эритроцитной массы
Иммунофенотипирование эритроцитов по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.)	Не требуется	1 раз в год
ТТГ (тиреотропный гормон)	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
Т4 свободный (тироксин свободный)		
Паратиреоидный гормон		
Пролактин		
Кортизол		
IGF-I, инсулиноподобный фактор роста	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год	
Остеокальцин	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
В-Cross Laps в сыворотке крови		
Кальций общий в сыворотке крови		
Кальций ионизированный в		

[Введите текст]

сыворотке крови		
Фосфор в сыворотке крови		
Гликозилированный гемоглобин	Не требуется	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год

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**) [1,2]; детальная выписка из всей медицинской документации пациента должна быть подготовлена к 15-16 годам (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2]; 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**) [1,2].

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) плановая госпитализация в дневной стационар (стационар кратковременного лечения):

- проведение трансфузий эритроцитарной массы (взвеси)

2) плановая госпитализация в стационар:

- предоперационная подготовка
- 3-й триместр беременности

3) экстренная госпитализация в дневной стационар (стационар кратковременного лечения):

- болевой синдром средней и тяжелой степени (рефрактерный болевой вазо-окклюзивный криз)

4) экстренная госпитализация в стационар:

- острый грудной синдром
- сиквестрация в селезенке или печени
- сепсис или малярия
- острая анемия с клиническими проявлениями анемического синдрома
- инсульт
- острый рефрактерный приописм

[Введите текст]

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) достижение целевого гемоглобина
- 2) купирование болевого синдрома и разрешение осложнения или сопутствующего заболевания.

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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

Пациенты, получающие гидроксикарбамид, должны использовать адекватную контрацепцию. В случае принятия решения о рождении ребенка гидроксикарбамид должен быть отменен за 1 и более месяц до зачатия ребенка [1,2,198-200]. 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**) [1,2,19199,200]. Методами выбора могут быть пероральные или парентеральные (внутримышечные) контрацептивы, барьерная контрацепция (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,197]. Использование внутриматочных устройств не рекомендуется в связи с высоким риском тяжелых осложнений, связанных с СКБ (**уровень убедительности доказательства C**) [1,2,197].

Ведение беременности и родов при СКБ

При возникновении беременности необходимо раннее 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 C**) [1,2,201]: общий анализ крови с расчетом ретикулоцитарного индекса; электрофорез/ВЭЖХ Hb; обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин сыворотки); биохимический анализ крови (билирубин общий и фракции, активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина, электролиты, КЩС); общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, биохимический анализ мочи; группа крови, резус-фактор и фенотипирование по редким

[Введите текст]

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 [201].

Показания к трансфузиям эритроцитной массы при беременности у пациенток с СКБ [1,2,201-206]

В случае неосложненного течения беременности рекомендуется воздержаться от трансфузионной терапии. В случае развития осложнений (преэклампсия, тяжелая анемия, учащение болевых эпизодов) необходимо начать регулярные трансфузии эритроцитарной 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 эритроцитарной массе – тщательная лейкодиплеция, 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 эритроцитарной массы. Это можно проводить как вручную, так и на сепараторе клеток, при этом посттрансфузионный Hb должен быть 100-110 г/л, а HbS 30-40% от общей концентрации Hb.

Прерывание беременности у пациенток с СКБ возможно на сроке до 13 недель, обеспечив достаточное обезболивание (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,207]. 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**) [1,2,207].

Роды у пациенток с СКБ

Сердечная функция может быть скомпрометирована хронической гипоксией и анемией у большинства пациенток. При необходимости операции Кесарева сечения перед операцией нужно провести трансфузию эритроцитной массы (простую или замену) (**уровень убедительности доказательства B**) [1,2,201].

[Введите текст]

Послеродовый период у пациенток с СКБ

В послеродовом периоде не редко требуется заместительная трансфузия эритроцитной массы в связи с большой кровопотерей (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,201]. Часто в послеродовый период у женщин с СКБ осложняется венозной тромбоэмболией, для ее профилактики необходимо в ранние сроки расширять двигательную активность пациенток (**уровень убедительности доказательства С**) [1,2,201].

Генетическое консультирование

При генетическом консультировании необходимо учитывать высокую вероятность рождения больного ребенка в данной семье при последующих беременностях. Обязательно проведение генетической консультации при вступлении в брак пациента (пациентки) с СКБ с оценкой степени риска рождения больного СКБ ребенка.

Критерии качества оценки медицинской помощи

Таблица 10. Критерии качества медицинской помощи на этапе диагностики.

Критерий качества	Значение
Проводился ли на этапе первичной диагностики общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов?	Да
Проводилось ли на этапе первичной диагностики исследование фракций гемоглобина (тест на серповидность)?	Да
Проводилось ли на этапе первичной диагностики исследование параметров обмена железа (железо сыворотки, НЖСС или ОЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки)?	Да
Проводилось ли в течении 60 дней после установки диагноза ДНК-исследование глобиновых генов?	Да

Таблица 11. Временные критерии качества

Критерий качества	Временной критерий	Значение
Проводится ли исследование ферритина сыворотки, дуплексное исследование кровотока по интракраниальным сосудам?	Один раз в год	Да

[Введите текст]

Проводились ли обследования, направленные на контроль эффективности и безопасности лечения (антропометрия, осмотр прозрачных сред глаза и глазного дна, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХО-КГ, ЭКГ, общий анализ мочи?	Один раз в год	Да
Проведено ли фенотипирование эритроцитарных антигенов по системе АВ0, Rh, Kell перед трансфузией эритроцитной массы? (для пациентов получающих трансфузии)	1 день	Да
Проводится ли индивидуальный подбор эритроцитной массы для трансфузии?	1 день	Да
Проводилось ли оценка количества и тяжести болевых кризов?	Один раз в год	Да
Проводилась ли оценка эффективности лечения гидроксикарбамидом (контролировать общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (Hb, MCV, WBC, PLT, ретикулоциты), %HbF, биохимический анализ крови (общий билирубин, креатинин, мочевины, ЛДГ)?	1 раз в 3 месяца	Да

Таблица 12. Результативные критерии качества

Критерий качества	Значение
В случае регулярных трансфузий эритроцитной массы сохраняется ли Hb 90 г/л и более перед очередной трансфузией?	Да
В случае выявленной перегрузки железом проводится ли хелаторная терапия ежедневно постоянно?	Да
Терапия гидроксикарбамидом начата в возрасте 6 месяцев и старше?	Да
Обеспечено ли полное купирование боли?	Да
Проводится ли вакцинопрофилактика в полном объеме?	Да
Проводиться ли пенициллинопрофилактика?	Да
Проводиться ли контроль нутритивного статуса с его пищевой коррекцией?	Да
Проводиться ли профилактика витамином Д?	Да

Список литературы

1. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care. 2nd edition October 2010
2. The management of sickle cell disease. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute Division of Blood Diseases and Resources. 2002.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018
4. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet*. 2004; 364: 1343-60.
5. Steinberg MH. In the clinic. Sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2011; 155: ITC31
6. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н., Сметанина Н.С. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. М.: Практическая медицина, 2015.- 448 с.
7. What Causes Sickle Cell Disease? National Heart, Lung, and Blood Institute. June 12, 2015. Retrieved 8 March 2016.
8. What is Sickle Cell Disease? National Heart, Lung, and Blood Institute. June 12, 2015. Retrieved 8 March 2016.
9. Costa, Fernando Ferreira; Conran, Nicola (2016). Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice. Springer. p. 35. ISBN 9783319067131.
10. Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2010; 151(5): 425–9.
11. Malowany, J. I., Butany J. Pathology of sickle cell disease. *Seminars in diagnostic pathology*, 2012; 29(1): 49-55
12. WHO. "Sickle-cell anaemia - Report by the Secretariat"(PDF). Retrieved 2010-11-27.
13. Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators (22 August 2015). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet (London, England)*. 2015, 386 (9995): 743–800.
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet*, 2014; 385: 117–171.
15. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86: 279.
16. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-40

[Введите текст]

17. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001; 357: 680-3
18. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 4023
19. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 642
20. Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. *J Pediatr* 2009; 154: 541
21. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115: 3447
22. Makani J, Cox SE, Soka D, et al. Mortality in sickle cell anemia in Africa: a prospective cohort study in Tanzania. *PLoS One* 2011; 6: e14699
23. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006; 81: 858
24. Scheinin L, Wetli CV. Sudden death and sickle cell trait: medicolegal considerations and implications. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009 Jun;30(2):204-8.
25. Lebbly R. Case of absence of the spleen. *Southern J of Med Pharmacol*, 1846; 1: 481–3.
26. Khatib R, Rabah R, Sarnaik SA. The spleen in the sickling disorders: an update. *Pediatric Radiology*, 2009; 39(1): 17–22.
27. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 1998; 91: 288-94.
28. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation*, 1994; 10: 653-62.
29. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, et al. The heart in sickle cell anemia. The cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). *Chest*, 1995; 108:1214-9.
30. Braden DS, Covitz W, Milner PF. Cardiovascular function during rest and coexisting alpha thalassemia-2. *Am J Hematol*, 1996; 52:96-102.
31. Jonson CS, Giorgio AJ. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. *Arch Intern Med*, 1981; 141:891-3.
32. Pegelow CH, 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; 102:171.
33. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Nat Med Assoc*, 1996; 88: 428-32.

34. Romero Mestre JC, Hernandez A, Agramonte O, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clin Auton Res*, 1997; 7: 121-5.
35. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Haematol*, 2011; 87 (3): 191–207.
36. Guideline on the management of Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease; British Committee for Standards in Haematology (2015)
37. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, Godeau B, Galacteros F, Brun-Buisson C, Brochard L, Maitre B. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177 (6): 646–53.
38. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2000; 342:1855-65.
39. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*, 1997; 89: 1787-92.
40. Vichinsky E, Williams R, Das M, et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Bloo*, 1994; 83:3107-12.
41. Milner PF, Brown M. Bone marrow infarction in sickle cell anemia: correlation with hematologic profiles. *Blood*, 1982; 60: 1411-9.
42. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin NA*, 1996; 10: 1289-303.
43. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, et al. Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 63: 349-56.
44. Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: Observations from the Jamaican cohort study. *J Pediatr*, 2000; 136: 80-5.
45. West MS, Wethers D, Smith J, et al. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. *J Clin Epidemiol*, 1992; 45:893-909.
46. Passon RG, Howard TA, Zimmerman SA, et al. The effect of UDP-glucuronosyltransferase (UGTIA) promotor polymorphisms on serum bilirubin levels and cholelithiasis in patients with sickle cell anemia. *Blood*, 1999; 94(Supp 1): 645a
47. Nzeh DA, Adedoyin MA. Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 290-2.
48. Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*, 1988; 94: 170-6.

[Введите текст]

49. Al-Salem AH, Qaisruddin S. The significance of biliary sludge in children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int*, 1998; 13: 14-6.
50. Serafini AN, Spoliansky G, Sfakianakis N, et al. Diagnostic studies in patients with sickle cell anemia and acute abdominal pain. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1061-2.
51. Shao SH, Orringer EP. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 2048-50.
52. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. *Am J Med* 1986; 80:985.
53. Statius van Eps LW, Pinedo-Veels C, deVries CH, et al. Nature of the concentrating defect in sickle cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet*, 1970; 1: 450-2.
54. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 501-4.
55. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, Johnson C. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Annals of Internal Medicine*, 1991; 115 (8): 614–20.
56. Chrouser KL, Ajiboye OB, Oyetunji TA, Chang DC. Priapism in the United States: the changing role of sickle cell disease. *American Journal of Surgery*, 201 (4): 468–74.
57. Almeida A, Roberts I (May 2005). "Bone involvement in sickle cell disease". *Br J Haematol*, 2005; 129 (4): 482–90.
58. Aguilar CM, Neumayr LD, Eggleston BE, 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; 86:1369.
59. Worrall VT, Butera V. Sickle-cell dactylitis. *J Bone Joint Surg Am*, 1976; 58: 1161-3.
60. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (August 2011)
61. Mousa SA, Qari MH; Diagnosis and management of sickle cell disorders. *Methods Mol Biol*, 2010;663:291-307.
62. Standards and guidelines; NHS England Sickle Cell & Thalassaemia Screening Programme
63. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis; British Committee for Standards in Haematology (September 2009)
64. Sickle Cell & Thalassaemia screening across the UK; National Screening Portal
65. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of haemoglobinopathies and thalasseмии: review and update". *Clin Chem*, 2000; 46 (8 Pt 2): 1284–90.

66. Valadi N, Silva GS, Bowman LS, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology* 2006; 67:572.
67. Sampaio Silva G, Vicari P, Figueiredo MS, et al. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:38.
68. 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; 88:E283.
69. 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; 86: 72
70. Brousse V, Makani J, Rees DC. Management of sickle cell disease in the community. *BMJ*, 2014; 10;348:g1765.
71. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*, 2014; 312 (10): 1033–48.
72. Amrolia PJ, Almeida A, Halsey C, et al. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part 1: current and future treatment options. *Br J Haematol* 2003; 120:725.
73. 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. www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/ (Accessed on June 25, 2009).
74. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002; 109:526.
75. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*, 1995; 332 (20): 1317–22
76. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment". *JAMA*, 2003; 289 (13): 1645–51.

[Введите текст]

77. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 2008; 358 (13): 1362–9.
78. Chou ST; Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:439-46. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.439.
79. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II - indications for transfusion; British Committee for Standards in Haematology (2016)
80. Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease; NICE Medical Technology Guidance, March 2016
81. Gyang E, Yeom K, Hoppe C, Partap S, Jeng M. Effect of chronic red cell transfusion therapy on vasculopathies and silent infarcts in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*, 2011; 86 (1): 104–6.
82. Mirre E, Brousse V, Berteloot L, Lambot-Juhan K, Verlhac S, Boulat C, Dumont MD, Lenoir G, de Montalembert M. Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2010; 84(3): 259–65.
83. Adams RJ, McKie VC, 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; 339:5.
84. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion*, 2010; 50:1881.
85. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011; 364:146.
86. Lucania G, Vitrano A, Filosa A, Maggio A. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? *Br J Haematol* 2011; 154:545.
87. Porter JB, Shah FT. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24:1109.
88. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:447.
89. Berdoukas V, Farmaki K, Wood JC, Coates T. Iron chelation in thalassemia: time to reconsider our comfort zones. *Expert Rev Hematol* 2011; 4:17.
90. 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; 136:501.

91. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583.
92. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, 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; 154:387.
93. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:2115.
94. Vichinsky E. Iron overload and iron chelation therapy in pediatric patients. *US Hematology* 2009; 2:64. Online access:
http://www.touchbriefings.com/pdf/3324/elliott_vichinsky.pdf
95. Kwiatkowski JL. Management of transfusional iron overload - differential properties and efficacy of iron chelating agents. *J Blood Med* 2011; 2:135.
96. Lal A, Sweeters N, Ng V, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116:4269.
97. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95:1229.
98. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128:281.
99. Olowoyeye A, Okwundu CI; Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 10;10:CD007652. doi: 10.1002/14651858.CD007652.pub4.
100. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 19;(5):CD007001. doi: 10.1002/14651858.CD007001.pub4.
101. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*, 1996; 335(6): 369–76.
102. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2309.
103. Vichinsky EP, Haberken CV, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med*, 1995; 333:206-13.

[Введите текст]

104. Roberts-Harewood M, Nokes TJC, Taylor PC, et al. Adenotonsilectomy in sickle cell disease: is routine transfusion necessary? *Br J Haematol*, 1997; 97(Suppl 1): 75.
105. TAPS trial (Transfusion Alternatives Pre-operatively in Sickle Cell Disease) <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN00862331>
106. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, et al. Cholecystectomy in sickle cell anemia: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. *Blood*, 1997; 89:1533-42.
107. Hatley RM, Christ D, Howell CF, et al. Laparoscopic cholecystectomy in children with sickle cell disease. *Am Surg*, 1995; 61: 169-71.
108. Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, Sivaprasad S. Sickle cell disease and the eye: old and new concepts". *Survey of Ophthalmology*, 2010; 55(4): 359–77.
109. Sickle cell acute painful episode. NICE Clinical Guideline (June 2012).
110. Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF, et al. Hydroxyurea and Acute Painful Crises in Sickle Cell Anemia: Effects on Hospitalization. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Sep 21.
111. Glassberg J. Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. *Emergency Medicine Practice*, 2011; 13 (8): 1–20; quiz 20. PMID 22164362
112. Anie KA, Green J. Anie, Kofi A, ed. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; 2: CD001916.
113. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, Aisiku IP, Levenson JL, Roseff SD. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Int Med*, 2008; 148(2): 94–101.
114. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003; 120:744.
115. Ballas SK. Treatment of pain in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 1990; 34:49.
116. 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* 2004; 27:156.
117. Solomon LR. Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: an educational void. *Blood*, 2008; 111:997.
118. Darbari DS, Minniti CP, Rana S, van den Anker J. Pharmacogenetics of morphine: Potential implications in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2008; 83:233.

[Введите текст]

119. Sutton M, Atweh GF, Cashman TD, Davis WT. Resolving conflicts: misconceptions and myths in the care of the patient with sickle cell disease. *Mt Sinai J Med* 1999; 66:282.
120. Tamayo-Sarver JH, Hinze SW, Cydulka RK, Baker DW. Racial and ethnic disparities in emergency department analgesic prescription. *Am J Public Health* 2003; 93:2067.
121. Geller AK, O'Connor MK. The sickle cell crisis: a dilemma in pain relief. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:320.
122. Pletcher MJ, Kertesz SG, Kohn MA, Gonzales R. Trends in opioid prescribing by race/ethnicity for patients seeking care in US emergency departments. *JAMA* 2008; 299:70.
123. Zempsky WT. Treatment of sickle cell pain: fostering trust and justice. *JAMA* 2009; 302:2479.
124. Ware MA, Hambleton I, Ochaya I, Serjeant GR. Day-care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: a model applicable elsewhere? *Br J Haematol* 1999; 104:93.
125. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. *Blood* 2000; 95:1130.
126. 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; 126:878.
127. Frei-Jones MJ, Baxter AL, Rogers ZR, Buchanan GR. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: emergency department management and pain assessment. *J Pediatr* 2008; 152:281.
128. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:94.
129. Brookoff D, Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain. *Ann Intern Med* 1992; 116:364.
130. Lynch ME. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2005; 10:133.
131. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; 8:149.
132. Moulin D. Use of methadone for neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; 8:131.

[Введите текст]

133. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, 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; 119:3684.
134. Roach ES. Stroke in children. *Curr Treat Opin Neurol*, 2000; 2: 295-304.
135. Powars DL. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2000; 108:666-78.
136. Pavlakis SG. Neurologic complications of sickle cell disease. *Adv Pediatr*, 1989; 36:247-76.
137. Williams IS, Garg BP, Cohen M, et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurol*, 1997; 49:1541-5.
138. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1994; 25: 231-2.
139. The National Institute of Neurologic Disorders and Stroke rt-PA Acute Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995; 333:1581-7.
140. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, 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; 141:e195S.
141. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35:352.
142. Seibert J, Glassier C, Kirbi R, et al. Transcranial Doppler (TCD), MRA and MRI as screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia – an eight year study. *Pediatr Radiol*, 1998; 28:138-42.
143. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracranial hemorrhage. *Stroke*, 1999; 30: 905-15.
144. Pegelow CH, 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; 102:171.
145. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Haematol*, 2011; 87 (3): 191–207.
146. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*, 2011; 117 (20): 5297–305.

147. 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; 34:64.
148. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, 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; 189:727.
149. Caughey MC, Poole C, Ataga KI, Hinderliter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. *Br J Haematol*, 2015; 170: 416–424.
150. Lee ESH, Chu PCM. Reverse sequestration in a case of sickle cell crises. *Postgrad Med J*, 1996; 72:487-8.
151. Emre S, Kitibayashi K, Schwartz M, et al. Liver transplantation in a patient with acute liver failure due to sickle cell intrahepatic cholestasis. *Transplantation*, 2000; 69:675-6.
152. Chuang E, Rudchelli E, Muiberg AE. Autoimmune liver disease and sickle cell anemia in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1997; 19: 159-62.
153. Pappo A, Buchanan GR. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. *Pediatrics* 1989; 84:578.
154. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. *Am J Med* 1986; 80:985.
155. Orringer EP, Fowler VG Jr, Owens CM, et al. Case report: splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease. *Am J Med Sci* 1991; 302:374.
156. Powel RW, Levine GI, Yang Y-M, et al. Acute splenic sequestration crises in sickle cell disease: early detection and treatment. *J Pediatr Surg*, 1992; 27: 215-9.
157. Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1985; 7: 298-301.
158. Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor phys*, 1990; 1: 67-70.
159. Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, et al. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*, 1999; 134: 304-9.
160. Baron BW, Mick R, Baron JM. Hematuria in sickle cell anemia – not always benign: evidence for excess frequency of sickle cell anemia in African Americans with renal cell carcinoma. *Acta Haematol*, 1994; 92: 119-22.

161. McInnes BK III, The management of hematuria associated with sickle hemoglobinopathies. *J Urol*, 1980; 124: 171-4
162. Black WD, Hatch FE, Acchiardo S. Aminocapronic acid in prolonged hematuria of patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med*, 1976; 136: 678-81.
163. Readett DR, Morris J, Serjeant GR. Determinants of nocturnal enuresis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*, 1990; 65: 615-8.
164. Brooks LI, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnoea. *J Pediatr*, 2003; 142: 515-8.
165. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2013; 160(6): 754–65.
166. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Agreda-Perez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 10;7:CD004344.
167. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1124
168. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2010; 116: 3431
169. Pearson HA. Sickle cell anemia and severe infections due to encapsulated bacteria. *J Infect Dis*, 1977; 136 Suppl: S25–30.
170. Wong WY, Powars DR, Chan L, Hiti A, Johnson C, Overturf G. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anaemia: a thirty year epidemiologic experience. *Am J Hematol*, 1992; 39 (3): 176–82.
171. Slavov SN, Kashima S, Pinto AC, Covas DT. Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2011; 62(3): 247–62.
172. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2010; 125:234.
173. Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, Smith-Whitley K. Pneumococcal bacteremia in a vaccinated pediatric sickle cell disease population. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:534.
174. McCavit TL, Gilbert M, Buchanan GR. Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: a survey of sickle cell disease experts. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60:935.

175. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003427.
176. McCavit TL, Quinn CT, Techasaensiri C, Rogers ZR. Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. *J Pediatr* 2011; 158:505.
177. Committee on Infectious Disease American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th*, Pickering, LK (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.69.
178. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, 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; 44: 1428
179. Vernacchio L, Neufeld EJ, 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; 133:275.
180. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, 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; 129:828.
181. Adamkiewicz TV, Silk BJ, 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; 121:562.
182. Marcinak JF, Frank AL, Labotka RL, 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; 118:69.
183. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2007; 107:843.
184. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. *Nutr Metab Insights* 2010; 3:57.
185. Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2009; 84: 344.
186. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75: 300-7.

187. Arruda MM, Mecabo G, Rodrigues CA, 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; 160:688.
188. van der Dijs FP, Schnog JJ, Brouwer DA, et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998; 59:192.
189. Kennedy TS, Fung EB, Kawchak DA, et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:165.
190. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:901.
191. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011; 153:538.
192. Osunkwo I, Ziegler TR, 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; 159:211.
193. NHS Sickle Cell and Thalassemia Screening Programme (March 2009) “Transcranial Doppler Scanning for Children with Sickle Cell Disease – Standards and Guidelines” (www.sct.screening.nhs.uk)
194. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, et al. The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis (AVN) in sickle cell disease. *Hemoglobin*, 2001; 25:213-7.
195. Zimmerman SA, Ware RE. Inherited DNA mutations contributing to thrombotic complications in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*, 1998; 59: 267-72.
196. Nsiri B, Ghazouani E, Gritli N, et al. Antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants, anticardiolipin and antiphospholipid isotypes in patients with sickle cell disease. *Hematol Cell Ther*, 1998; 40: 107-12.
197. Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, et al; Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006261.
198. Shilalukey K, Kaufman M, Bradley S, et al. Counseling sexually active teenagers treated with potential human teratogens. *J Adol Health*, 1997; 21: 143-6.
199. Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD, et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am J Hematol* 1999;60:148-

[Введите текст]

- 50.
200. Byrd DC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1459-62.
201. Koshy M, Chisum D, Burd L, et al. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *J Clin Apher* 1991; 6: 230-3.
202. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red cell transfusion in pregnant patient with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988; 319: 1447-52.
203. Tuck SM, James CE, Brewster EM, et al. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 121-5.
204. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, et al. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher* 1991; 6: 224-9.
205. Koshy M, Burd L, Dorn L, et al. Frequency of pain crisis during pregnancy. *Prog Clin Biol Res* 1987; 240: 305-11.
206. Koshy M, Leikin J, Dorn L, et al. Evaluation and management of sickle cell disease in the emergency department (an 18-year experience): 1974-1992. *Am J Therap* 1994; 1: 309-20.
207. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz I. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 342: 946-56.

[Введите текст]

Приложение А1. Состав рабочей группы

Сметанина Наталия Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Национального гематологического общества, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо

Спиридонова Елена Александровна – доктор медицинских наук, член Национального общества по изучению шока

Цветаева Нина Валентиновна — кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества

Конфликт интересов

Сметанина Наталия Сергеевна – лектор, ООО «Новартис Фарма»

Спиридонова Елена Александровна – конфликт интересов отсутствует

Цветаева Нина Валентиновна – конфликт интересов отсутствует

[Введите текст]

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-гематолог 14.01.21
2. Врач-педиатр 14.01.08
3. Врач-терапевт 31.08.49
4. Врач общей практики 31.08.54
5. Акушер-гинеколог 14.01.01
6. Врач-хирург 14.01.17
7. Врач-оториноларингологи 14.01.03
8. Врач лучевой диагностики 14.01.13
9. Врач-офтальмолог 14.01.07
10. Врач-анестезиолог-реаниматолог 14.01.20
11. Врач-трансфузиолог

[Введите текст]

Таблица III – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

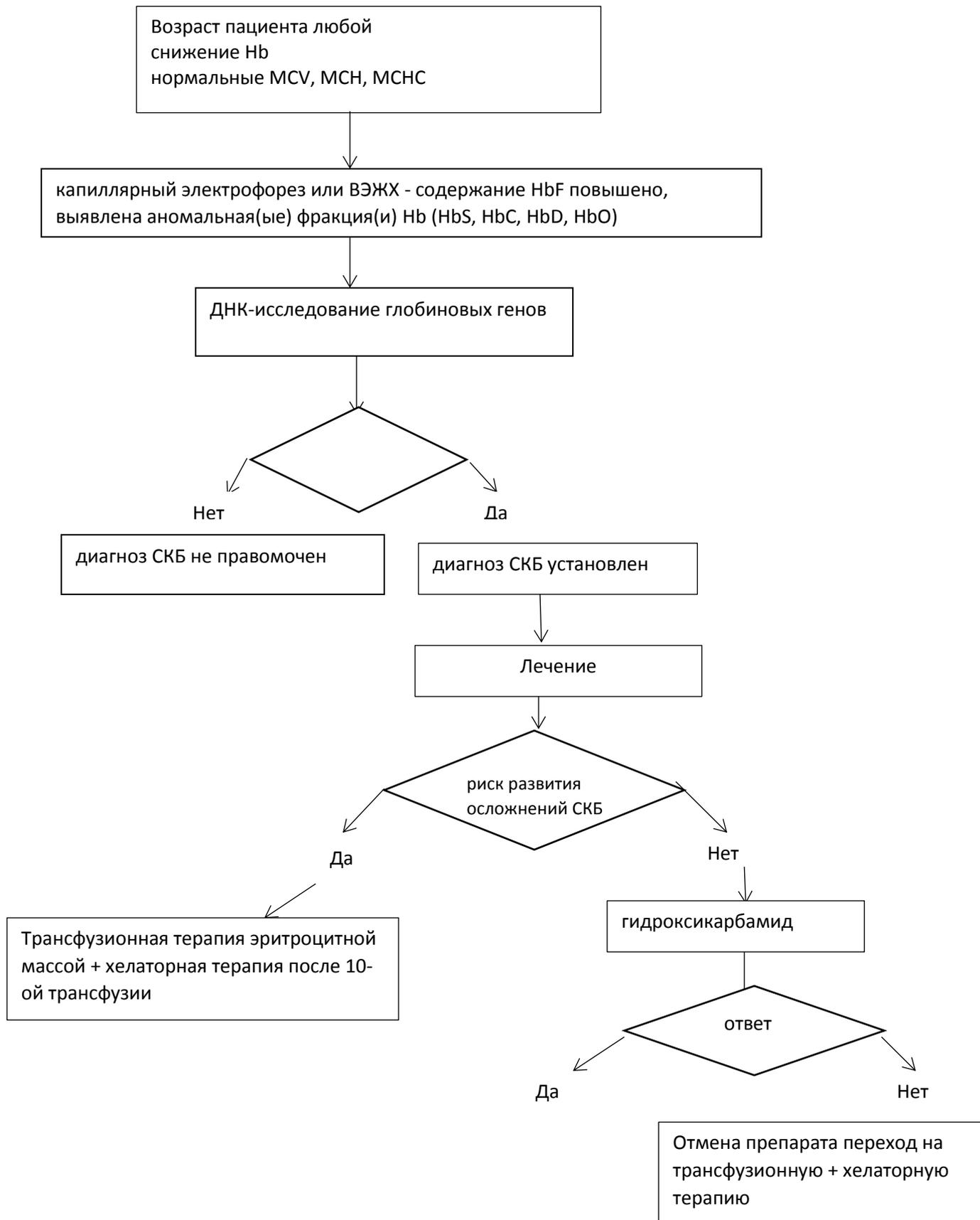
[Введите текст]

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет, в случае получения убедительных данных, влияющих на эффективность лечения, ранее.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Серповидно-клеточная анемия – это генетически обусловленное заболевание, при котором происходит изменение формы эритроцитов при передаче кислорода в ткани, в результате чего меняется форма эритроцитов, эритроциты в этот момент могут закупоривать мелкие, иногда и средние, артерии, что сопровождается резкой болью в области остановки подачи крови, повышением температуры, вместе с тем эритроциты разрушаются, что приводит к снижению содержания гемоглобина (анемии) и пожелтению. Первые проявления такого заболевания могут быть как в первые месяцы жизни, так и в любом другом возрасте. Чем раньше проявилась болезнь, тем тяжелее она протекает. Единственным способом излечить такое заболевание является трансплантация гемопоэтических клеток, что может быть проведено не всем пациентам. В большинстве случаев пациенты с серповидно-клеточной анемией получают лекарство для повышения фетального (плодового) гемоглобина, чтобы предотвратить тяжелые проявления заболевания, в тяжелых случаях, при хирургических вмешательствах или при развитии осложнений проводятся переливания донорской эритроцитной массы для снижения доли аномального гемоглобина в кровотоке. Вследствие болезни может исчезать селезенка, что сопровождается восприимчивостью к некоторым инфекциям, что может привести к смерти, поэтому очень важно своевременно проводить профилактическую вакцинацию, и по назначению врача принимать специальные антибиотики. Важно регулярно посещать врача-педиатра (врача-терапевта) и/или врача-гематолога, которые будут контролировать лечение вашего заболевания, предупреждая развитие осложнений.

Важно помнить, что пациентов серповидно-клеточной болезнью нуждаются в гиперкалорийном питании, достаточном количестве жидкости (особенно в жаркое время года и при физической активности) и в физических упражнениях (занятия спортом); нельзя допускать переохлаждения, т.к. это может спровоцировать болевой криз.

При появлении первого болевого криза обязательно посоветуйтесь со своим врачом как быстро и эффективно снимать боль, в каких случаях обращаться за неотложной помощью.

При повышении температуры обязательно обратитесь к врачу сразу!

При появлении одышки на фоне повышения температуры или при невозможности остановить боль в течение 2-х часов немедленно обратитесь за неотложной помощью.

При выполнении всех необходимых мероприятий по лечению и контрольному обследованию продолжительность жизни и качество жизни пациентов соответствует средним значениям по популяции, существенных ограничений в выборе профессии нет.

Поскольку заболевание генетически обусловлено необходимо проведение ДНК-исследования генов, повреждение которых приводит к развитию данного заболевания. В дальнейшем это позволит провести пренатальную диагностику и предотвратить рождение больного ребенка в семье.

[Введите текст]

Приложение Г. Справочная информация

Рисунок 2. 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).



[Введите текст]

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

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



Лицо



Спина