

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА**

Экспертная группа:

ФИО	Место работы	Должность
Сметанина Наталия Сергеевна nataliya.smetanina@fnkc.ru	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава Росси и	Заведующая отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний
Кузминова Жанна Андреевна	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава Росси и	Научный сотрудник отдела оптимизации и лечения гематологических заболеваний
Масчан Алексей Александрович	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава Росси и	Заместитель директора по научной работе
Луговская Светлана Алексеевна	ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России	Профессор кафедры клинической лабораторной диагностики

Сентябрь 2014 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Методология	3
2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей.....	5
3. Ведение неосложненных случаев НС	11
4. Лечение НС	12
5. Диагностика и лечение осложнений НС	
5.1. Апластические кризы	13
5.2. Поражение печени и желчевыводящих путей	14
5.3. Трофические язвы нижних конечностей	15
5.4. Другие редкие осложнения	16
6. Беременность	16
7. Прогноз	16

1. Методология

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

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки рекомендаций (таблица 1)

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств,

присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints- GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НОДГО, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

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

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей.

Наследственный сфероцитоз – наследственная гемолитическая анемия вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы

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

Патофизиология:

Измененная морфология и более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета эритроцита, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита. Цитоскелет эритроцита представляет собой белковую сеть, на основе спектрина (составляет около 65% поверхности эритроцита), расположенную на билипидном слое цитоплазматической мембраны (рис.1). Каждый мономер спектрина (альфа и бета) состоит, главным образом, из повторяющихся единиц (длиной 106 аминокислот), которые сворачиваются в тройную спираль. Соединенные альфа/бета гетеродимеры спектрина формируют лицом к лицу расположенные тетрамеры, в то время как другой конец гетеродимера спектрина связан с белком полосы 4.1 и актином. В вертикальное соединение с двойным липидным слоем вовлекается два трансмембранных белка, белок полосы 3 и гликофорин C. Белок полосы 3, существующий как димер и тетрамер *in situ* в эритроцитах, имеет многообразие участков, соединяющихся с белками. Он может взаимодействовать с анкирином, который связывается с бета-субъединицей спектрина. Кроме того для связи с белком полосы 4.1 в его N-концевой цитоплазматической области белок полосы 3 взаимодействует с белком полосы 4.2, что обеспечивает дополнительную стабильность цитоскелета. Гликофорин C взаимодействует с белком p55 и белком полосы 4.1, который в свою очередь связывается с бета-субъединицей спектрина. Таким образом, дефицит или дисфункция любого из этих мембранных компонентов в рамках вертикального соединения может ослабить или дестабилизировать цитоскелет, что приведет к нарушению морфологии эритроцита и более короткой продолжительности его жизни.

Текущей рабочей гипотезой является то, что согласованные движения билипидного слоя и цитоскелета белков в вертикальном и горизонтальном направлениях регулируют как способность к деформации так и эластичность мембраны эритроцита в циркуляции. Недавно был идентифицирован, в дополнение к известному комплексу тетрамер белка полосы 3 + анкирин, комплекс белка полосы 3 + аддуцин + спектрин.

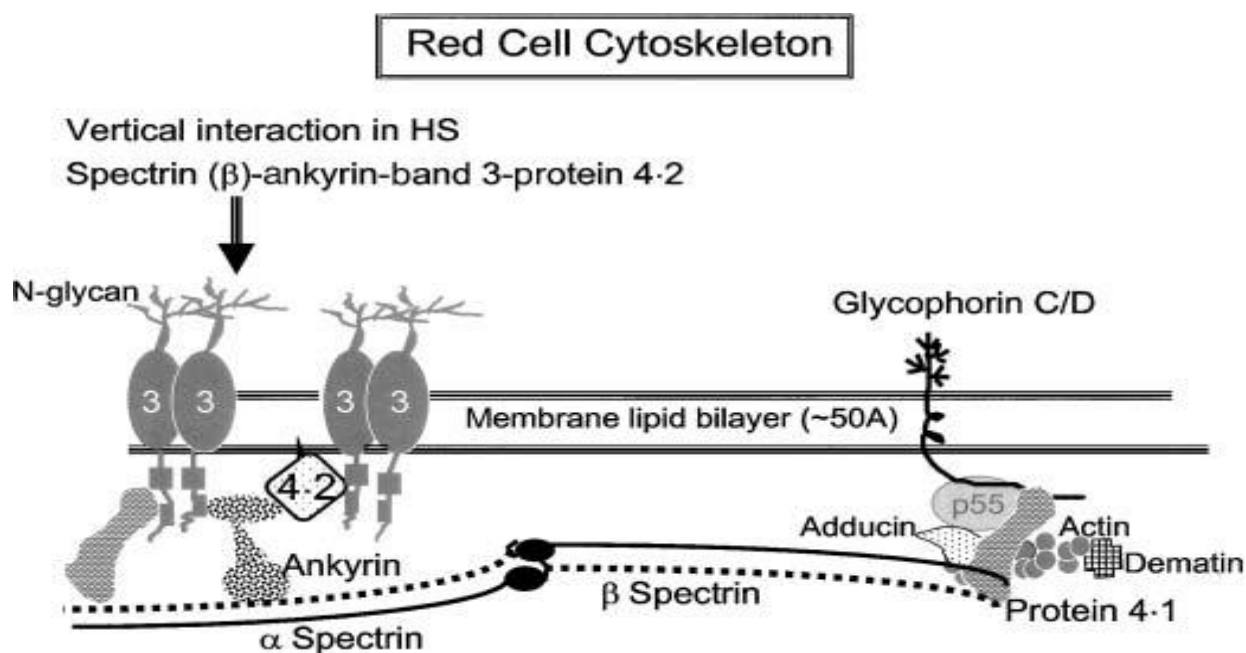


Рисунок 1. Схема цитоскелета мембраны эритроцита. Стрелкой указано нарушение вертикального взаимодействия при наследственной сфероцитозе.

Недостаточность или дисфункция одного или более белков вертикального цитоскелета (белков полосы 3, 4.2, анкирина, альфа- или бета-спектрина) приводит к ослаблению вертикального взаимодействия и отрыву билипидного слоя от цитоскелета. Выраженное уменьшение мембранных белков приводит к гемолитической анемии. По данным электрофореза белков мембраны эритроцитов при НС, как правило, присутствует дефицит одного или нескольких белков.

В периоде новорожденности, когда эритроциты содержат большое количество HbF, складываются условия для большей нестабильности мембраны эритроцитов при НС, т.к. HbF не способен связывать свободные 2,3-дифосфоглицераты (2,3-ДФГ), а 2,3-ДФГ оказывают дестабилизирующее влияние на взаимодействие спектрина и белка полосы 4.1.

Клинические проявления:

Клиническое течение НС варьирует по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. Умеренно выраженный НС труден для диагностики, так как у пациентов может быть нормальный гемоглобин и содержание билирубина в сыворотке крови в пределах возрастной нормы. Выявление сфероцитов и большого числа ретикулоцитов в периферической крови помогает подтвердить диагноз. При отсутствии сфероцитов и ретикулоцитоза в периферической крови нельзя полностью исключить НС с бессимптомным течением. Иногда умеренно выраженный НС может сопровождаться другими заболеваниями, для которых характерна спленомегалия, например, инфекционный мононуклеоз. Необходимо учитывать и другие возможные причины хронического гемолиза, особенно врожденную дисэритропоэтическую анемию типа II (CDAII), если изменения в мазке периферической крови не типичны. Несколько случаев были ошибочно диагностированы в прошлом, с дальнейшей правильной постановкой диагноза только когда не был получен ответ на спленэктомию.

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

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

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

Степень тяжести заболевания

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

Таблица 1. Характеристика степени тяжести НС.

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

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

Клинические проявления в большинстве купируются после спленэктомии. Однако, при тяжелой форме НС, прежде всего, где содержание спектрина в мембране эритроцита не более 50%, анемия сохраняется и после спленэктомии, и некоторые пациенты, возможно, будут нуждаться в заместительной терапии эритроцитарной массой во время интеркуррентных заболеваний (например, инфекционных заболеваний). Недавно было показано что природа дефекта мембранного белка (преобладание спектрин/анкирин или белок 3) влияет на ответ на спленэктомию (С).

Диагностика:

Диагноз НС устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (таб. 1).

Методы лабораторной диагностики НС:

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

Таблица 2. Диагностические критерии НС.

Параметр	Особенность при НС
Клинические данные	Почти всегда анемия, желтуха и спленомегалия
Признаки гемолиза	Повышение билирубина, ЛДГ и ретикулоцитоз
Общий анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе	Снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC, MSCV(средний объем сферичной клетки), увеличение % гиперхромных клеток, повышение RDW, увеличение количества ретикулоцитов
Мазок периферической крови	Аномальная морфология эритроцитов, наличие сфероцитов
Эритроцитометрия	Средний диаметр эритроцитов снижен Индекс сферичности снижен Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево
Осмотическая резистентность эритроцитов	Снижена
ЭМА-тест	Снижен

Все лабораторные тесты, используемые в настоящее время в диагностике НС, включая его бессимптомные формы, представлены в таблице 3.

Нормальная ОРЭ не исключает диагноз НС и может встречаться в 10-20% случаев НС. ОРЭ может также быть нормальной при сочетании с дефицитом железа,

обтурационной желтухой, в фазе восстановления после апластического криза, когда количество ретикулоцитов увеличено. Обезвоживание клеток, происходящее в сфероцитах, при НС может быть одной из причин нормальной ОРЭ у пациентов с неудаленной селезенкой. Кроме того, положительный результат ОРЭ может быть получен у пациентов с наследственным овалоцитозом и гемолизом.

Криогемолиз, эктацитометрия и ЭМА-тест более информативны для постановки диагноза НС, так как редко дают ложноположительные результаты. Однако, эти тесты неспецифичны, и могут также обнаружить эритроциты с редкими мембранными расстройствами, такими как аномалии белка полосы 3 (например, CDAII, Юго-восточный азиатский овалоцитоз (SAO)), изменение во внутриклеточной вязкости (например, серповидные эритроциты), температуро-чувствительный одновалентный транспорт катиона (например, криогидроцитоз). В мягких или нетипичных случаях, трудности интерпретации, вероятно, будут в тех случаях когда результат попадает в интервал между нормальными и типичными для НС значениями. Поэтому, эктацитометрия имеет преимущество в том, что результаты представлены в виде кривой деформации, которая имеет свою форму для каждого исследуемого аномального типа эритроцита. ЭМА-тест методом проточной цитометрии может помочь дифференцировать наследственный пиропойкилоцитоз (HPP, MCV <60 фл) и наследственный овалоцитоз от НС, основываясь на классификации сокращения (степени снижения) интенсивности флуоресценции: для пиропойкилоцитоза (самое низкое) <НС <овалоцитоз< нормальный контроль. Хотя аналогичные показатели флуоресценции эритроцитов при НС получаются при других редких аномалиях эритроцитов – CDAII, SAO и криогидроцитоз – их можно отличить на основе их различных клинических особенностей (таблица 4). В части случаев аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинидами за счет присоединения антител (класса IgG) к внеклеточным фрагментам белка полосы 3 ЭМА-тест может быть снижен. Другие атипичные случаи НС могут давать аномальные гистограммы, которые определяются путем наложения гистограмм в норме и контрольных при типичном НС. Нормальные результаты флуоресценции получаются у пациентов с ретикулоцитозом или аутоиммунной гемолитической анемией с холодowymi агглютинидами.

Выбирая необходимый лабораторный тест для диагностики легкой или атипичной формы заболевания, необходимо учитывать чувствительность и специфичность теста, сложность его проведения и общую стоимость обследования. Поскольку НС связан со структурным дефектом цитоскелетамембраны эритроцита, результат исследований должен полностью отличить связан ли дефект эритроцита с мембраной или нет.

Электрофорез белков мембраны эритроцита.

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

Рекомендации:

1. Пациенты с впервые диагностированным НС с наличием семейного анамнеза, типичных клинических проявлений (анемия, желтуха и спленомегалия) и лабораторных данных (сфероциты в мазке периферической крови, повышение МСНС, повышение числа ретикулоцитов) не требуют никаких дополнительных обследований (В).
2. Если диагноз неоднозначный, например, в тех случаях, когда в мазке периферической крови небольшое количество сфероцитов и нет других лабораторных, клинических или семейных данных могут быть использованы лабораторные тесты с высокой информативностью (С): криогемолиз, ЭМА-тест (В). Высокопрогностическое значение обоих тестов для диагностики НС может быть улучшено в сочетании с клиническими данными и эритроцитарными индексами.
3. ОРЭ может быть использована исключительно как дополнительный лабораторный тест.
4. Подтверждение диагноза может быть необходимо в тех случаях, когда результаты лабораторных тестов неоднозначны или пограничны. Электрофорез белков мембраны эритроцитов является методом выбора (В). Этот метод информативен для выявления степени дефицита мембранного белка у пациента. Основным недостатком этого метода является низкая чувствительность при легкой и бессимптомной форме. Использование электрофореза белков мембраны эритроцитов показано в случаях:
 - когда клинически фенотип более тяжелый, чем предполагаемый по данным морфологии эритроцитов;
 - когда морфология эритроцитов более тяжелая, чем предполагаемая по данным исследования крови родителя, в случае если родитель болен НС;
 - если диагноз не ясен до спленэктомии, а пациент может иметь аномалию проницаемости одновалентных катионов. Если морфология типичная, не должно быть никаких сомнений. В более сомнительных случаях (когда $MCV > 100$ фл) могут потребоваться разъяснения. (В).
5. Диагноз НС не требует дальнейшего молекулярно-генетического обследования для выявления мутации генов (В).

3. Ведение неосложненных случаев НС

Дети.

Ребенок с НС должен регулярно наблюдаться гематологом: легкая и среднетяжелая формы 1 раз в год; тяжелая форма ежемесячно. При каждом посещении гематолога необходимо оценивать общее состояние здоровья, физическое развитие ребенка, размер селезенки и толерантность к физической нагрузке. Саплементация фолатами проводится при тяжелом и среднетяжелом течении НС, и не обязательна при легкой форме (С). Ежедневная доза должна быть 2,52 мг/сут в возрасте до 5 лет, и 5 мг/сут старше 5 лет.

Проведение лабораторного и инструментального обследования:

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – при легкой форме 1 раз в год; при среднетяжелой форме 1 раз в год при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме – ежемесячно;
2. биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой и среднетяжелой форме – 1 раз в год;

- при тяжелой форме – 1 раз в 1-3 мес.;
3. ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме каждые 3-5 лет; при средне тяжелой форме ежегодно; при тяжелой форме ежегодно до спленэктомии, далее каждые 3-5 лет;
4. определение содержания фолатов в сыворотке крови – только тем, кто не получает саплементации фолатами;
5. ферритин сыворотки – ежеквартально пациентам, получающим, заместительные трансфузии эритроцитарной массой.

Взрослые

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

Проведение лабораторного и инструментального обследования:

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

4. Лечение НС

Хирургическая тактика

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

Показания к спленэктомии (В):

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

Выбор техники выполнения спленэктомии (эндоскопическая или

лапаротомическая) осуществляет хирург. Предпочтение отдается эндоскопическому методу в связи с уменьшением болевого синдрома, уменьшением длительности пребывания пациента в стационаре и хорошим косметическим эффектом (**В**). Не рекомендуется проведение частичной резекции селезенки и эндоваскулярной окклюзии селезенки в связи с высоким риском осложнений (послеоперационный спленоз в первом случае, тяжелая спаечная болезнь в другом случае) и кратковременностью эффекта (**С**).

Риск развития тромбоза после спленэктомии

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

Профилактика инфекций после спленэктомии

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

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

Трансфузионная терапия

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

Хелаторная терапия

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

5. Диагностика и лечение осложнений НС

5.1. Апластические кризы

Апластические кризы у пациентов с НС обусловлены транзиторной красноклеточной аплазией (ТКА), развившейся вследствие инфицирования парвовирусом В19 (парвовирус В19 также вызывает развитие *erythema infectiosum* известную как «пятая болезнь») (В). 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 больными ТКА подвергаются высокому риску внутрибольничного заражения инфекционной эритемой (*erythema infectiosum*). Перенесенная во втором триместре беременности инфекция может привести к водянке плода и мертворождению, поэтому необходимы изоляционные меры предосторожности для персонала в случае беременности.

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

У пациентов не получающих саплементацию фолатами при наличии гемолиза – развитие апластического криза обусловлено дефицитом фолатов. В этом случае терапия фолатами и витамином В12 полностью купируют криз.

5.2. Поражение печени и желчевыводящих путей

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

Холестази холелитиаз

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью. Заметное увеличение

неконъюгированной фракции были зарегистрированы в связи с генетическим дефектом глюкуронилтрансферазной системы (синдром Жильбера).

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

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

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

Гепатит

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

Гемосидероз/гемохроматоз

Посттрансфузионная перегрузка железом и/или сонаследование наследственного гемохроматоза приводят к повреждению печени. Для раннего выявления отложения железа в печени необходимо проводить МРТ в режиме T2* печени не реже 1 раза в год и определение содержания ферритина в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 месяца, а при необходимости и чаще (В). На значение последнего могут оказывать влияние воспаление, дефицит аскорбата, заболевание печени. При выявлении высокого содержания железа в печени необходимо немедленно начать хелаторную терапию (дефероксамин 40 мг/кг/сут подкожно в течение 8-12 часов или деферазирокс 30-40 мг/кг/сут внутрь ежедневно), при необходимости быстрой нормализации содержания железа в организме – дефероксамин до 100 мг/кг/сут внутривенно капельно в виде непрерывной

инфузии в течении 5-7 дней (В).

5.3. Трофические язвы нижних конечностей

У детей не встречаются. Развитие трофических язв описано у взрослых больных со средне тяжелой или тяжелой формой НС, у которых не проводилась спленэктомия. Трофические язвы как правило двухсторонние, локализованы в области лодыжек. Они могут быть как безболезненными, так и сопровождаться интенсивной болью. Патогенез до конца не ясен, наиболее вероятно они являются следствием нарушения микроциркуляции и низкой оксигенации тканей. Не исключается роль дефицита цинка в их развитии.

В случае их развития необходимо рассмотреть возможность проведения спленэктомии у этих больных, обеспечить адекватное обезболивание, постоянную обработку поверхности язвы антисептиками, при необходимости использование антибактериальных средств (местное использование антибактериальных препаратов (крем, гель, мазь и т.п.) не желательно, т.к. очень часто к ним вырабатывается устойчивость микроорганизмов раневой поверхности, при необходимости назначается системная антибактериальная терапия), физиотерапия для сохранения подвижности голеностопного сустава и нормализации венозного оттока (С), назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки (В).

5.4. Другие редкие осложнения

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

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

6. Беременность

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

7. Прогноз

В целом прогноз благоприятный. Продолжительность жизни ограничена развитием осложнений.

Таблица 3. Лабораторные тесты, используемые в диагностике НС и других мембранопатий эритроцитов.

Заболевание	Осмотическая резистентность эритроцитов	Эктацитометрия	Криогемолиз	ЭМА-тест
НС	↓	Специфический профиль	↑	↓
АИГА	↑	Аналогично НС	Нет данных	В норме, ↓ или ↑
Наследственный пиропойкилоцитоз	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↓↓↓
Гидратированный наследственный стоматоцитоз	↑	Специфический профиль	Нет данных	↑
Дегидратированный наследственный стоматоцитоз	↓	Специфический профиль	Нет данных	↑
Криогидроцитоз	Нет данных	Специфический профиль	Нет данных	↓
ВДА II типа	↑	Нет данных	В норме или ↑	В норме или ↓
Наследственный овалоцитоз юго-восточной Азии	Нет данных	Нет деформируемости*	↑	↓

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

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

8. Литература

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