Национальное общество детских гематологов, онкологов
Национальное общество гематологов

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Экспертная группа

Сметанина Наталия Сергеевна nataliya.smetanina@fnkc.ru	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ	Заведующая отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний
Спиридонова Елена Александровна	ФГБ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ	Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии

Август 2014 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Методология ……3

2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей……..5

3. Ведение неосложненных случаев СКБ …… 7

4. Лечение СКБ …… 11

5. Диагностика и лечение осложнений СКБ …… 13
   5.1. Болевые кризы…… 13
   5.2. Инфекции …… 23
   5.3. Транзиторная красноклеточная аплазия …… 24
   5.4. Поражение ЦНС …… 25
      5.4.1. Поражение ЦНС у детей …… 25
      5.4.2. Профилактика поражения ЦНС у детей …… 28
      5.4.3. Поражение ЦНС у взрослых …… 29
   5.5. Поражение глаз …… 30
   5.6. Сердечно-сосудистые осложнения …… 32
   5.7. Легочные осложнения …… 33
      5.7.1. Острый грудной синдром …… 33
      5.7.2. Синдром системной жировой эмболии …… 35
      5.7.3. Поражение бронхов …… 35
      5.7.4. Легочная гипертензия …… 35
   5.8. Поражение печени и желчевыводящих путей…… 36
      5.8.1. Холестаз и холелитиаз …… 36
      5.8.2. Острый и хронический холецистит …… 37
      5.8.3. Гепатит …… 37
      5.8.4. Гемосидероз/гемохроматоз …… 38
      5.8.5. Окклюзия сосудов …… 38
   5.9. Секвестрация в селезенке …… 39
   5.10. Поражение почек …… 40
   5.11. Приапизм …… 42
   5.12. Поражение костей и суставов …… 43
   5.13. Трофические язвы нижних конечностей …… 44
6. Беременность и контрацепция …… 44
7. Анестезия и хирургические вмешательства …… 46
8. Прогноз …… 46

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 исредней 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 валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации 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 причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия былавыставлена 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 интерпретациидоказательной 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 - goodpracticepoints (GPPs] приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей.

Серповидноклеточная 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 к кислороду). К СКБ относится серповидноклеточная анемия (гомозиготность по

аномальному гемоглобину S(HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глютамин) и другие состояния, развившиеся вследствие сонаследования аномального HbS с другими поломками бета-глобинового гена, приводящими к количественному уменьшению нормального бета-глобина (бета-талассемия)(S-β-талассемия) или другому качественному нарушению бета-глобина (например, HbE, HbC, HbD_{Punjab}, HbO_{Arab}) (HbSE, HbSC, HbSD, HbSO, HbCC, HbCO, HbCD).

Патофизиология:

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

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

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

Клинические проявления:

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

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

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

* Потенциальная причина смерти

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

Тяжесть клинических появлений существенно варьирует от тяжелой до отсутствия каких-либо проявлений СКБ. Причины этого до конца не изучены. Известно, что тяжесть клинических проявлений зависит от наличия или отсутствия особенностей в структуре других генов, которые могут участвовать в реализации патологических процессов6 связанных с вазо-окклюзией. Продукция HbF постоянна в течении жизни и известно, что она является основным предиктором тяжести СКБ. Сонаследование альфа-талассемии, также влияет на тяжесть клинических проявлений СКБ, однако данные противоречивы: эффект повышения гемоглобина с одной стороны, повышение вязкости с другой. Аваскулярный некроз и пролиферативная ретинопатия чаще встречаются у больных с сонаследованием альфа-талассемии, в то же время инсульты у таких больных встречаются крайне редко. В среднем влияния на продолжительность жизни сонаследование альфа-талассемии не оказывает.

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

Диагностика:

Диагноз СКБустанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования**(A-B)**.

Методы лабораторной диагностики СКБ:

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

3. Ведение неосложненных случаев СКБ

Все дети, рожденные от родителей, имеющих высокую вероятность носительства HbS, должны быть обследованы в первые дни жизни и, в случае выявления СКБ, внесены в национальный регистр для незамедлительного преемственного оказания медицинской помощи не позднее 1 месяца жизни (**C**), в 3 месяца должно быть проведено обследование ребенка в гематологическом центре для верификации диагноза, оценки генотипа и степени тяжести СКБ, начала профилактики и/или лечения (**C**).

СКБ – пожизненное заболевание, поэтому все пациенты нуждаются в постоянном наблюдении гематолога и педиатра/терапевта с привлечением при необходимости других специалистов (**С**). 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 гипофункции 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 (**В**), при HbSC и S-β^+-талассемии в течение первых 2-х лет жизни (**В**).

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

При осмотре (первичном или при динамическом наблюдении) необходимо документировать

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

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

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

1. общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (на первом году жизни 1 раз в месяц, на 2-м и 3-м году жизни – 1 раз в 2 месяца, далее 1 раз в 6-12 месяцев);
2. электрофорез (ВЭЖХ) гемоглобина (до 3 лет - 1 раз в 6 месяцев, старше 3 лет – 1 раз в год, при фармакологической стимуляции синтеза HbF в любом возрасте ежеквартально);
3. группа крови, резус-фактор, расширенное фенотипирование эритроцитов по

редким группам для возможности индивидуального подбора донора в случае необходимости трансфузии эритроцитарной массы (при первичной постановке на учет в гематологический центр, далее перед трансфузиями эритроцитарной массы);

4. общий анализ мочи (1 раз в 12 месяцев);
5. биохимический анализ крови (общий билирубин, непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, мочевина, креатинин, мочевая кислота) (1 раз в 12 месяцев);
6. УЗИ органов брюшной полости и почек (1 раз в 12 месяцев);
7. ТКИ кровотока по сосудам головы (начиная с 2-х летнего возраста ежегодно);
8. ЭХО-КГ (при отсутствии шума аускультативно ежегодно всем начиная с 15 лет; при выслушивании шума в любом возрасте и далее по показаниям);
9. МРТ головного мозга с контрастным усилением, при необходимости в ангиорежиме при скорости кровотока по средней мозговой артерии более 200 см/сек.

Профилактика инфекций:

1. Пенициллинопрофилактика – дети раннего возраста, начиная с 2 месячного возраста, должны получать пенициллин V (дозовый режим:<1 года - 62,5 мг два раза в сутки; 1-5 лет - 125 мг два раза в сутки; >5 лет - 250 мг два раза в сутки (**A**); пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. МЕ внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема);

2. Вакцинопрофилактика (табл.2). Вакцинация против пневмококковой инфекции – на первом году жизни – коньюгированная пневмококковая вакцина, начиная с 2 лет (24-27 мес.) и далее каждые 5 лет введение полисахаридной пневмококковой вакцины (**B**). Вакцинация против гепатита В в соответствии с национальным календарем прививок (**C**). Ежегодная вакцинация против гриппа (**C**)

Таблица 2. Рекомендуемый график вакцинопрофилактики детей с СКБ (**B,C**)

Вакцина	Возраст введения
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + коньюгированная вакцина против 13 серотипов пневмококка	3 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + вакцина против менингококковой инфекции тип С	4 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + коньюгированная 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* + коньюгированная вакцина против 13 серотипов пневмококка	13 мес.
Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной тип В инфекции + Вакцина против гепатита В*	18 мес.

Вакцина против полиомиелита + 23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	2 года
Вакцина против полиомиелита, дифтерии, столбняка	6 лет
23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	7 лет
Вакцина против дифтерии, столбняка	11 лет
23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	12 лет
Вакцина против дифтерии, столбняка** + 23 валентная полисахаридная пневмококковая вакцина***	17 лет
Вакцина против гриппа	Ежегодно, начиная с 6 мес.

* если вакцинация не проведена на первом году жизни;
** далее каждые 10 лет жизни;
*** далее каждые 5 лет жизни.

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

Ранее выявление инсульта (**А-В**):

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 (допплеровского) 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 месяца6 при сохранении результата и при возрасте пациента старше 10 лет необходимо проведение МРТ (**А**);
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 (**В**).

Физическое развитие

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

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

Исследования показали, что у детей в препубертаный период недостаточно содержится жировой и мышечной ткани. 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 (**В**).

Необходимо контролировать фософрно-кальциевый обмен, обеспечивать

достаточное пребывание ребенка на солнце, дотацию витамина Д (400 МЕ ежедневно на первом году жизни, далее по 200 МЕ до 50 летнего возраста), адекватное содержание кальция в рационе питания (**C**).

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

Пациентам с СКБ полезно заниматься физкультурой и спортом (**C**), однако при этом необходимо помнить о необходимости сохранения тепла (после интенсивных физических занятий ребенка необходимо укрыть/одеть в теплое для предотвращения переохлаждения; не рекомендуется плавать в прохладной/холодной воде) и контролировать прием ребенком достаточного количества жидкости для предотвращения дегидратации, что будет способствовать предотвращению развития вазо-окклюзивного криза.

Передача во взрослую сеть медицинских учреждений должна быть постепенной. Планирование и подготовка передачи пациента под наблюдение должно быть начато по достижении ребенком возраста 13-14 лет (**C**); детальная выписка из всей медицинской документации пациента должна быть подготовлена к 15-16 годам (**C**); 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 (**C**).

4. Лечение СКБ

Фармакологическая стимуляция синтеза HbF (**A**)

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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (**B**)

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

функции, тяжелый или повторный острый грудной синдром, хроническая дыхательная недостаточность ½ ст., 3 и более болевых (вазо-оклюзивных) криза, требовавших госпитализации. ТГСК не рекомендуется если, донор является больным гемоглобинопатией, индекс Карновского <70%, портальный фиброз средней или выраженной степени, нарушение клубочковой функции почек средней и тяжелой степени тяжести, выраженное нарушение интелекта, множественный эпифизарный аваскулярный некроз, хроническая дыхательная недостаточность 3-4 ст., кардиомиопатия, ВИЧ инфекция.

Трансфузионная терапия

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

1. Простая малообъемная трансфузия эритроцитарной массы (<7 мл эр.массы/кг, целевой Hb 100-110 г/л) показана при (**А**):

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

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

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

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

- церебральная васкулопатия;
- повторный тяжелый острый грудной синдром и/или тяжелый болевой (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 больных СКБ осложняются аллоиммунизацией, для снижения риска развития необходимо трансфузировать эритроцитарную 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 удается. 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. (**С**).

Хелаторная терапия

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

5. Диагностика и лечение осложнений СКБ

5.1. Болевые кризы

Боль при СКБ можно подразделить на острую и хроническую. Состояния, ассоциированные с болевыми кризами представлены в таблице 3. 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 3. Острая и хроническая боль и осложнения СКБ.

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

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.

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

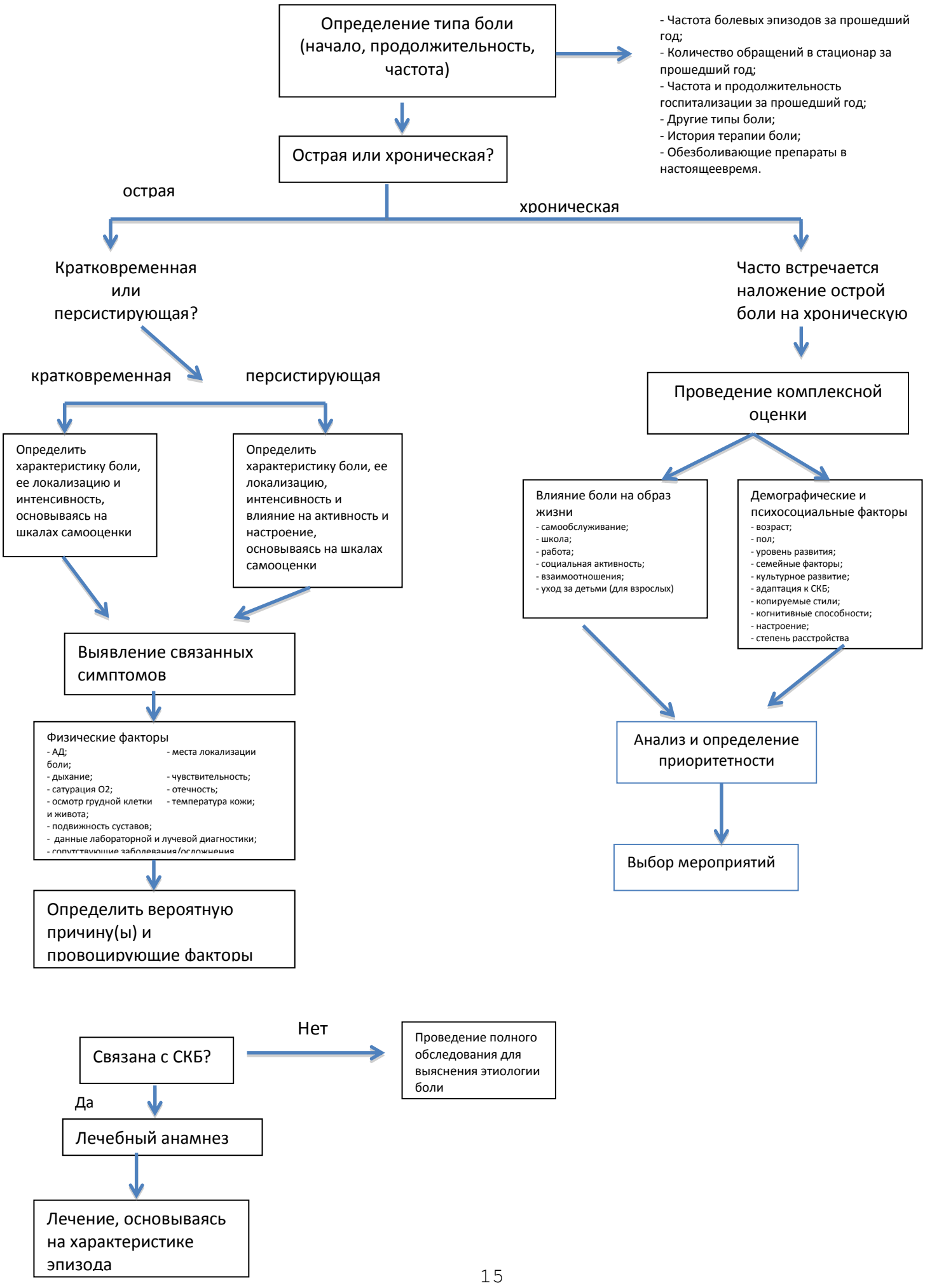
В купировании боли большую роль играют образование родителей и пациента в области патологии СКБ и причин развития боли. Очень важно для купирования тяжелых эпизодов боли наличие дневных стационаров в зоне досягаемости для больных, что снижает количество и продолжительность госпитализаций в круглосуточный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

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

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

На рис. 1 представлен алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациентов с СКБ.

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



Для оценки интенсивности боли у детей целесообразно использовать шкалу «Лицо боли» (рис.2) и визуальную аналоговую шкалу (рис.3-4) или другие мультимерные шкалы для острой или хронической боли. Ведение дневника пациента также помогает в оценке боли дома.

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).

Для купирования боли легкой и средней интенсивности необходимо использовать парацетамол или ибупрофен, при более интенсивной боли используют комбинированные препараты содержащие также кодеина фосфат (**В**). 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 (**В**).

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

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

- инфузионная терапия; общий объем жидкости не должен превышать 1,5 объемов физиологической потребности (включая объемы для инфузии препаратов), начинать инфузию необходимо с 5% раствора декстрозы + физиологический

раствор + 20 мг-экв KCl/л (рассчитывается по показателям биохимического анализа крови);
- выяснение причины боли и ее осложнений;
- быстрая оценка интенсивности боли с использование 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 (**B**). 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 (**B**).

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

■ обычных препаратов, дозировки и побочных эффектов во время острой боли;
■ эффективные методы лечения в домашних условиях;
■ медицинские препараты, принимаемые с началанынешнего 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, весоростовых 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, ввиде медленной инфузии или с использованием специальных портативных инфузоматов для пациентов.

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

Постоянное мониторирование интенсивности болевого синдрома

Оценка боли перед фармакологическим вмешательством, на пике эффекта препарата, и через определенные промежутки времени, пока адекватность и продолжительность эффектааналгезии не будет достигнуто. Необходимо определить шкалы, которые будут использоваться при определении ответа на терапию. Например, по шкале от 0 до 4 (0 = нет, 1 = слабый, 2 = умеренный, 3 = хороший, и 4 = полной), обезболивание может быть определено как 2 балла или больше, а интенсивность боли сокращения по меньшей мере, 50-60% от верхнего оценки шкалы боли. Оценка ответа на терапию через 15-30 минут после каждой дозы путем оценки интенсивности боли,

эффективностиобезболивания, настроения и уровня седации пациента. Частота оценки выраженности и интенсивностиболи 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.

Рисунок 3. Карта оценки боли для подростков и взрослых (заимствовано из Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, et al. The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. Cancer 1987;60:1151-1158)

1. Отметьте число, которое характеризует Вашу боль сейчас

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

2. Отметьте число, которое характеризует Ваше обезболивание

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

3. Отметьте число, которое лучше характеризует Ваше настроение

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

4. Отметьте число, которое характеризует Вашу сонливость

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
нет сонный

5. Заштрихуйте на рисунке месте где Вы чувствуете боль

Лицо

Спина

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

Рисунок 4. Карта многосторонней оценки острой боли

Индивидуальный подбор дозы аналгетика (титрование обезболивания) (**B-C**)

Повторяющийся, пожизненный характер боли при СКБ должен учитываться при

купировании острых приступов боли, что позволит боль сделать терпимой и побочные эффекты свести к минимуму.

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

Если у пациента есть боль между дозами, нужно уменьшитьинтервалы 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 эквианалгетическойдозы и повторить титрования до полного обезболивания.

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

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

Боль средней и высокой интенсивности купируется опиоидами (**В**) с/без сочетанием с НПВП или адьювантными препаратами. Дозовый режим представлен в таблицах 4-5. 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 аналгезии 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)

Морфина гидрохлорид назначают внутрь, вводят подкожно и перидуально. Дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния больного. Обычные дозы для взрослых внутрь - 0,01-0,02 г на прием, под кожу - по 1 мл 1 % раствора. Перидуально 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 4. Дозовый режим неопиоидных аналгетиков.

Препарат	Доза для взрослых и детей с массой тела >50 кг	Доза для детей с массой тела <50 кг	Комментарий
Ацетаминофен (парацетамол)	650-1000 мг каждые 4 часа	10-15 мг/кг/каждые 4 часа - внутрь 15-20 мг/кг каждые 4 часа – ректально	Достаточное питье, с осторожностью при заболеваниях печени
НПВП			С осторожностью при почечной и сердечной недостаточности
Аспирин	650-1000 мг каждые 4 часа	10-15 мг/кг/каждые 4 часа - внутрь 15-20 мг/кг каждые 4 часа – ректально	Небезопасно у детей с лихорадкой, ингибирует агрегацию тромбоцитов
Ибупрофен	400-600 мг каждые 6-8 часов	10 мг/кг каждые 6-8 часов	
Напроксен	500 мг начально, затем 250 мг каждые 6-8 часов	10-20 мг/кг/сут в 2-3 приема	
Натрия напроксен	550 мг начально, затем 275 мг каждые 6-8 часов	10-20 мг/кг/сут в 2-3 приема	
Холин магния трисалицилат	1000-1500 мг каждые 12 часов	Не используется	Минимально ингибирует агрегацию тромбоцитов
Диклофенак калия	50 мг каждые 8 часов		Максимально 200 мг в первый день, далее 150 мг/сут
Дифунизал	1000 мг начально, затем 500 мг каждые 12 часов		
Этодолак	200-400 мг каждые 6-8 часов		Максимально 300 мг/сут
Флурбипрофен	50-100 мг каждые 8-12 часов		
Фенопрофен	200 мг каждые 4-6 часов		
Кетопрофен	25-50 мг каждые 6-8 часов		Максимально 75 мг/сут
Кетолорак трометамин	10 мг внутрь каждые 6-8 часов		Не дольше 5 суток
Магния салсалат	650 мг каждые 4 часа		
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 5 . Дозовые эквиваленты и начальные дозы для аналгезии опиоидами у пациентов, ранее не получавших опиоды (лечение проводиться только в условиях стационара).

Опиоидный агонист	Действующий агент	Рекомендуемая начальная доза для пациентов с массой тела >50 кг		Рекомендуемая начальная доза для пациентов (взрослых и детей) с массой тела <50 кг		Комментарий
		Внутрь	Парентерально	Внутрь	Парентерально	
Морфин	М6Г и М3Г	90 мг каждые 12 ч 23	10 мг каждые 4 часа	0,3 мг/кг каждые 3-4 ч	0,3 мг/кг каждые 3-4 ч Крайне осторожно у детей до 2-х лет. Интервал между введениями - 12 часов. Уменьшение интервала – только для крайне тяжелых больных.	Есть в ректальных свечах
Кодеин	Морфин	60 мг каждые 4 ч или 0,5 мг/кг каждые 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—	0,015 мг/кг каждые 3-4 ч	Есть в ректальных свечах. Возможно использование только у детей старше 6 лет

				4 ч для детей > 12 лет и взрослых		
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 больных пожилого возраста, при общем истощении, при заболеваниях печени и почек, недостаточности коркового слоя надпочечников морфин применяют с осторожностью. Под тщательным наблюдением и в уменьшенных дозах следует применять морфин на фоне действия средств для наркоза, снотворных препаратов, анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков во избежание чрезмерного угнетения центральной нервной системы и подавления активности дыхательного центра.

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

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

Детям с момента рождения 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 аналгезии и возможности провоцирования синдрома отмены у зависимых к морфиноподобным средствам больных. Обезболивающее действие и нежелательные эффекты опиоидных агонистов (морфина, фентанила) и терапевтическом диапазоне доз суммируются с эффектом Промедола.

Трамадола гидрохлорид противопоказан в детском возрасте до 1 года. Детям в возрасте от 1 до 14 лет дозу устанавливают из расчета 1-2 мг/кг. Трамадол в виде лекарственных форм пролонгированного действия не следует применять у детей в возрасте 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 обеспечиваетпродолжительный (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 аналгетиков, может отмечаться гиповентиляция и угнетение дыхания.

Длительная терапия опиоидами. Для пациентов с продолжительной (в течение нескольких дней) болью или нуждающихся в хронической опиоидной терапии используются опиоиды с замедленным высвобождением или длительного периода полувыведения, которые обеспечивают более постоянное обезболивание. Короткого действия опиоиды используютсяв начале лечения для создания нагрузочной («спасительной») дозы при очень сильной боли, или пока препарат замедленного высвобождения не достигнет устойчивого эффекта. В таких ситуациях необходимоназначениеадъювантногопрепарата для управления предсказуемыми побочными эффектами:зуд, тошнота, седативный эффект и запор. При длительной терапии может развиться 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.

Адьювантная терапия (**С**). Адьювантные препараты используются для усиления анальгезирующего эффекта опиоидов, снижения их побочных эффектов или для купирования ассоциированных симптомов, например, беспокойство. Контролируемых исследований адьювантных препаратов при СКБ не проводилось, рекомендации по их использованию взяты из рекомендаций по купированию боли, вызванной другими причинами.

Седативные препараты и анксиолитики могут быть назначены для уменьшения беспокойства, связанного с СКБ при условии, что боль находится под контролем. При самостоятельном их использовании может маскироваться поведенческая реакция на боль без обезболивающего облегчения. Если они сочетаются с сильнодействующими опиоидами, необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать чрезмерного седативного эффекта. Много страданий и беспокойства у пациентов связано с непредсказуемыми перерывами нормального образа жизни и неопределенной продолжительностью боли, некоторые симптомы могут быть уменьшены при последовательном плане лечения.

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

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

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

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

5.2. Инфекция

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

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

- родители и медицинский персонал должен знать, что температура выше $38,5^0$С – 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 40^0С должны немедленно (до готовности результатов обследования) получить антибатериальные препараты парентерально;
- детям с симптомами интоксикации и с менингеальными симптомами необходимо проведение люмбальной пункции с посевом ликвора;
- детям с температурой до 40^0С без симптомов интоксикации показана госпитализация в стационар и назначение антибактериальной терапии парентерально в случае если:
  - изменение sO2 или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов груднойклетки;
  - число лейкоцитов более $30x10^9$/л или менее $5x10^9$/л;
  - число тромбоцитов менее $100x10^9$/л;
  - гемоглобин менее 50 г/л;

- сепсис в анамнезе.

- дети могут получать лечение в дневном стационаре, если у них нет интоксикации при температуре менее 40^0С, никогда не было сепсиса, рентгенография органов грудной клетки или КЩС без патологии, пограничное количество лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобин; они могут быть отпущены под амбулаторное наблюдение после назначения парентеральной антибактериальной терапии активной против*Streptococcus pneumonia* и *Hemophilus 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 больным СКБ, четко выполняют рекомендации врача, назначенное в дневном стационаре лечение будет продолжено по месту жительства в амбулаторном режиме.
- Документированная бактериемия должна быть пролечена парентерально в течение 7 дней, дети с менингитом должны получить не менее 14 дней терапии.

5.3. Транзиторная красноклеточная аплазия

Транзиторная красноклеточная аплазия (ТКА) развивается вследствие инфицирования парвовирусом В19 (парвовирус В19 также вызывает развитие *erythema infectiosum* известную как «пятая болезнь»). Аплазия является результатом прямого цитотоксического действия парвовируса на эритроидные предшественники, в какой-то степени могут повреждаться и предшественники других клеточных линий. Пациенты могут иметь возрастающую головную боль, слабость, диспноэ, более тяжелую чем обычно анемию и глубокое снижение числа ретикулоцитов (обычно менее 1% или $10x10^9$/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.

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

дозе 100 Ед/кг. На 4-й день терапии был отмечен существенный прирост числа ретикулоцитов. В настоящее время ВВИГ рассматривается как терапия выбора при ТКА.

5.4. Поражение ЦНС

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

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

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

5.4.1. Поражение ЦНС у детей

Транзиторная ишемическая атака и инфаркт мозга.

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

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

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

Рекомендуемое лечение для педиатрических пациентов в остром периоде ишемического инсульта – гидратация с обменным переливанием(**С**). Обменные переливания являются предпочтительными, поскольку позволяют избежать возможный риск повышения вязкости крови, который сопровождает быстрое повышение гематокрита, но необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать гипотонию, которая можетусилить церебральную ишемию. Поскольку лихорадка ускоряет обмен веществ в мозге, любая степень гипертермии должна быть нормализована. Гипотермия для лечения инсульта является перспективным методом (**С**). Лечение в отделении интенсивной терапии или в отделении инсулььта способствует более оперативной оценке состояния больного и оптимизации лечения. Судороги должны купироваться, но профилактическая терапия или введение глюкокортикостероидов не рекомендуется. Гипоксемия и гипотония подлежит коррекции, а нормогликемия должна поддерживаться. Пока нет нейропротекторной терапии для уменьшения объема повреждения или ускорения восстановления.

В начале ишемии (менее 3 часов от начала развития) КТ головного мозга может

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

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

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

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

В случае если у ребенка выявлено или подозревается ТИАрекомендуется (**C**) провести транскраниальное дуплексное (допплеровское) исследование (или альтернативные исследования такие, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или МР-спектроскопии) и начать регулярные трансфузии эритроцитарной массы для предотвращения тяжелого поражения мозга.

Дезагреганты, как правило, рекомендуется для ТИА в случаях без СКБ, но существует очень мало данных об эффективности приСКБ. Аспирин, клопидогрел и комбинациядипиридамол + аспирин применяются у взрослых и в случаях, когда не проводятся трансфузии эритроцитарной массы.

Внутричерепное кровоизлияние

Клинические проявления внутричерепного кровоизлияния могут включать в себя сильные головные боли, рвоту, ступор или кому, может быть гемипарезособенно при интрапаренхиматозном кровоизлиянии. Ребенок с такими проявлениямитребует быстрого, но тщательный 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.

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 артериовенозноймальформаций (АВМ) для возможного хирургического

вмешательства (**B**). Это клинически значимым, потому что аневризма может повторно вызвать кровотечение, у пациентов с СКБмогут быть множественные аневризмы, которые требуют лечения. Хирургическое иссечение, а также удаление АВМ, были успешно выполнена у многих пациентов с СКБ (**C**). Аневризмы и АВМ могут быть идентифицированы с помощью МРТ, но требуется проведение ангиографии для подтверждения.

Первая линия терапии субарахноидального кровоизлияния – стабилизация неврологической симптоматики в отделении интенсивной терапии или реанимации в зависимости от местного опыта и возраста ребенка. Первичная компенсация включает внутривенное введение нормотонических растворов, чтобы избежать обезвоживания.Эффект переливания эритроцитарной массы на ход и исход кровоизлияния не известно, однако, снижение Hb S до менее чем 30% от общего гемоглобина рекомендуется для восстановления микроциркуляции (**B**). 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 (**B**). Использование нимодипина в этой ситуации у детей не доказано, но разумно на основе эмпирического опыта (**C**). Доза препарата для взрослых - 60 мг внутрь каждые 4 часа в течение 21 дней, для детей корректируется в зависимости от массы тела ребенка.

Кровоизлияние интрапаренхимальные

Интрапаренхимальное кровоизлияние может быть связано с васкулопатией большого сосуда, особенно если формирование болезни 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 локализациикровоизлияния.Необходимо быстро исключить коагулопатию: исследоватьактивированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ), при выявлении – проведение коррекции. Также необходимо проводить контроль внутричерепного давления. В отдельных случаях возможно хирургическое удаление, особенно, если есть большая (> 3 см) гематома мозжечка. Рецидивы кровотечения в этой ситуации в краткосрочной перспективе происходят редко. Важно проводить инфузии нормотонических жидкостей для предотвращения гипотензии.

Внутрижелудочковое кровоизлияние

Внутрижелудочковое кровоизлияние бывает крайне редко, тольков 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 вмешательствос целью дренажа желудочковой системы. После стабилизации острого состояния необходимо провести ангиографию сосудов головного мозга для оценки их состояния сосудов и попытки выявить первопричину кровоизлияния.

5.4.2. Профилактика поражениеЦНС

Вторичная профилактика

Хронические трансфузии эритроцитарной массы со снижением содержания HbS менее 30% от общего Hb значительно снижают риск повторного инсульта (**B**). Хронические трансфузии эритроцитарной массы должны продолжаться до 18-летнего возраста

ребенка, но не менее 5 лет от начала трансфузий (**B**).

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

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

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

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

Первичная профилактика

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

Выявление факторов риска развития ишемического инсульта

Помимо изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии к факторам риска относятся (**B**):

- транзиторные ишемические атаки (транзиторное нарушение мозгового кровообращения);
- низкий гемоглобин;
- частота и время с момента развития острого грудного синдрома;
- повышенное систолическое давление.

Для детей первых двух лет жизни – дактилит, тяжелая анемия, лейкоцитоз (**B**).

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 (**C**).

Субклиническое поражение мозга

Примерно 13% детей с СКБ имеют «немое» поражение мозга, по данным МРТ очаги локализуются преимущественно в лобной и теменной долях в корковых, подкорковых и пограничной зонах. Эти повреждения ассоциированы с низкой оценкой при нейропсихологическом тестированием. Доказано повышение риска развития ишемического инсульта у детей, которые имеют отклонения по данным МРТ (**B**). 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 рисковразвития инсульта.Частота инсульта у детей с измененным МРТ и с ТКИ, а также риски и преимущества профилактически хроническими трансфузиями эритроцитарной массыне исследованы. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности регулярных трансфузий эритроцитарной массы при «немых» инсультах.

5.4.3. Поражение ЦНС у взрослых

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

У взрослых больных СКБ при ишемическом инсульте рекомендуется использование t-PA (**C**) при условии: возраст пациента старше 18 лет, наличие клинически значимого неврологического дефицита (оценка по шкале инсульта NIH 4 и более), терапия начинается не позднее 3 часов от начала проявлений, по данным КТ/МРТ нет признаков кровотечения.

Тромболитическая терапия противопоказана в случаях: длительность инсульта до момента лечения более 3 часов, МНО более 1,7, ПВ более 15 сек., пациент получал гепарин в течение последних 48 часов и имеет удлиненное АЧТВ, число тромбоцитов менее $100x10^9$/л, наличие инсульта или тяжелой травмы головы в течение предыдущих 3 мес., в течение прошедших 14 дней проводилась оперативное вмешательство, артериальное давление выше 185 мм рт ст (систолическое) и 110 мм рт ст (диастолическое), у пациента отмечается быстрая положительная неврологическая динамика или изолированная атаксия, потеря чувствительности, дизартрия или минимальная слабость, в анамнезе есть внутричерепное кровоизлияние, содержание глюкозы в сыворотке крови менее 50 мг/дл или более 400 мг/дл; в течение предыдущих 21 дней отмечалось кровотечение из ЖКТ или мочевыводящих путей, в течение предыдущих 24 часов пациент получал антиагреганты.

При терапии t-PA возможно развитие кототечений/кровоизлияний, риск развития составляет 6,4%, половина заканчивается летально. При кровоизлиянии в мозг рекомендуется провести трансфузию эритроцитарной массы при необходимости (для экстракраниальных кровотечений) и экстренное введение 4-6 доз криопреципитата или свежезамороженной плазмы и 1 дозы донорских тромбоцитов (**C**). 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 (**C**).

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

Профилактика инсульта у пациентов с ТИА проводиться антиагрегантами или варфарином (**C**).

Пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендуется ниже следующее

обследование (**C**):

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов;
- ЭКГ и ЭХО-КГ;
- АЧТВ, ПВ, МНО;
- МРТ, МР-ангиография головного мозга;
- Транскраниальное дуплексное (допплеровское) исследование кровотока по сосудам головы и шеи;
- Активность протеинов С и S;
- Содержание гомоцистеина, титр антикардиолипиновых антител.

Для вторичной профилактики инсульта используется антиагрегантная терапия и варфарин, дозовый режим представлен в таблице 6.

Таблица 6. Препараты для вторичной профилактики инсульта.

Событие	Рекомендованная терапия	Возможная терапия
ТИА (атеротромбоз)	Ацетилсалициловая кислота (аспирин, ASA) 50-325 мг/сут	Дипиридамол 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 (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 практики (**C**). Хирургические вмешательства для коррекции синдрома Моямоя могут быть использованы в некоторых случаях (**D**).

Внутричерепное кровоизлияние

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

5.5. Поражения глаз

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

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

Прогрессия неоваскуляризации или пролиферативного стадия предполагает рост аномальных сосудистых ветвей, что подвергает пациентов риску кровоизлияния в стекловидное тело и отслойки сетчатки. Инициирующим событием в патогенезе пролиферативного заболевания глаза, как полагают, является окклюзия периферических артериол сетчатки. Предполагается, что местная ишемия от повторных эпизодов окклюзии артериол, запускает механизм ангиогенеза через выработку эндогенных факторов роста сосудов, таких как фактор роста эндотелия сосудов и основной фактор роста фибробластов. Голдберг определил пять стадий ретинопатии. В стадии I присутствуют периферийные окклюзии артериол. На стадии II ремоделирование сосудов возникает на границе между перфузионной и неперфузионной периферии сетчатки с формированием артериовенозных анастомозов. В III стадии фактически происходит преретинальная неоваскуляризация. Новые сосудыобычно приобретают форму, напоминающую морских беспозвоночных *Gorgonia flabellum*, известных как "морской веер." Стадии IV определяется наличием кровоизлияния в стекловидное тело, и стадия V – наличием отслойки сетчатки. Последнее осложнение является результатом механического натяжения, возникшего в результате хронически увеличивающихся фиброваскулярных мембран сетчатки, с или без образования «отверстий» в сетчатке.

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

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

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

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

При отслойке сетчатки или обширном кровоизлиянии в стекловидное тело обычно требуется хирургическое вмешательство. Хирургические методы включают витрэктомию. Хотя современная витреоретинальная микрохирургия может улучшить зрение для многих пациентов с поздними стадиями ретинопатии при СКБ, следует подчеркнуть, что операция несет в себе существенный риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, в том числе тяжелой ишемии глаза, повторных кровоизлияний и повышение внутриглазного давления. Для уменьшения подобного риска перед оперативным вмешательством рекомендуется проведение частичного заменного переливания крови (HbA должен составить в кровотоке больного 50-60% минимум) (**C**).

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) (**C**). Потеря зрения вследствие кровоизлияния или отслойки сетчатки также требует экстренного вмешательства, в течение 24-48 часов с момента события (**C**).

Профилактика

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

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

5.6. Сердечно-сосудистые осложнения

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

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

Артериальное давление у пациентов с СКБ выше, чем ожидается при имеющейся у них степени тяжести анемии6 что предполагает наличие относительной артериальной гипертензии (**C**). Небольшое исследование показало взаимосвязь между повышением АД и развитием инсульта. Выживаемость снижается, риск развития инсульта растет при повышении АД. Что позволило предположить патогенетическую важность «относительной» артериальной гипертензии. Увеличение продолжительности жизни, более высокой распространенности серповидноклеточной нефропатии, потребление высококалорийной, высоко-солевой диеты, все это, вероятно, способствует увеличению встречаемости абсолютной гипертензии у больных с СКБ. Если это прибавить к очевидным рискам даже относительной артериальной гипертензии и факту, что снижение артерального давления у людей без СКА может предотвратить последствие гипертонии,

представляется разумным рассмотреть антигипертензивную терапию у пациентов с СКБ с пограничной гипертензией.

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

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

Застойная сердечная недостаточность у больных СКБ должна лечиться по соответствующим стандартам. Глубокая анемия в сочетании с застойной сердечной недостаточностью или стенокардией нуждается в компенсации (регулярные трансфузии эритроцитарной массы или терапия гидроксикарбомидом).

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

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

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

5.7. Легочные осложнения

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

5.7.1. Острый грудной синдром

ОГС – остро возникшее заболевание, характеризующееся лихорадкой (выше $38,5^0$C) и респираторынми симптомами (укорочение дыхания, тахипноэ, шумное дыхание, хрипы, ослабление дыхания), сопровождающимися свежими инфильтративными изменениями в легких при рентгенографии. Поскольку появление радиологических изменений может отставать, диагноз устанавливается не сразу. Основной фактор риска развития ОГС – генотип СКБ: наиболее часто встречается при HbSS, наиболее редко при S/β^+-талассемии. ОГС – наиболее частая причина хирургических вмешательств и анестезии у больных СКБ. Дети имеют более высокую частоту развития ОГС, но при этом более низкую смертность (<2%), чем взрослые (4-9%). У больных HbSS случаи развития ОГС ассоциированы с низким HbF, высоким гематокритом, лейкоцитозом и отсутствием сонаследования α-талассемии. У детей отмечается сезонность в частоте развития ОГС: ниже летом, чаще зимой, когда высокая вероятность острых респираторных заболеваний. У взрослых больных СКБ сезонность развития ОГС почти отсутствует. ОГС может протекать с или без прогрессирующей дыхательной недостаточности, характеризующейся некардиологическим отеком легких и тяжелой гипоксемией. Такие крайне тяжелые больные нуждаются и в респираторной поддержке, и в экстренных трансфузиях

эритроцитарной массы.

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

Лечение ОГС**(B-C**)

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 больных. В динамике необходимо контролировать газы крови, т.к. они являются предиктором тяжести клинической картины. При ухудшении альвеолярно-артериального градиента кислорода необходим перевод пациента в отделение интенсивной терапии и реанимации для обеспечения адекватной кардиореспираторной поддержки.

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

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

Внутривенное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия обязательно при наличии лихорадки или тяжелой степени тяжести ОГС, т.к. достаточно сложно исключить бактериальную пневмонию или суперинфекцию инфаркта легкого. Рекомендуется использовать эритромицин и цефалоспорин. В комбинации антибактериальной терапии всегда должен присутствовать препарат группы макролидов или фторхинолона, т.к. атипичные микроорганизмы весьма часто присутствуют.

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

Предупреждение и прогноз

Кратковременный прогноз ОГС с ограниченным вовлечением легких и легкой гипоксемией хороший. Есть сообщения о связи частых эпизодов ОГС с развитием хронического заболевания легких (D), не меньшее количество публикаций сообщает об

отсутствии у пациентов с часто повторяющимися ОГС в будущем повреждения легких (**D**).Терапия гидроксикарбамидом снижает частоту развития ОГС на 50% (**B**). Регулярная трансфузионная терапия также может снизить частоту развития ОГС (**B**).

5.7.2. Синдром системной жировой эмболии

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

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 (**B**). Трансфузии эритроцитарной масс), снижая концентрацию HbS больного, препятствуют полимеризации HbS, улучают микроциркуляцию легких и других органов.

5.7.3. Поражение бронхов

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

5.7.4. Легочная гипертензия

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

что увеличивает частоту и тяжесть вазо-окклюзивных событий (болевые кризы, ОГС).

Диагноз ЛГ можно предположить у больных с СКБ при аускультативном выявлении акцента второго тона; расширении правых отделов сердца на рентгенограммах органов грудной клетки, ЭКГ или ЭХО-КГ или немотивированное десатурация кислорода. При ухудшении ЛГ пациенты жалуются на боль в груди и диспноэ, имеют гипоксимию в покое. Дополнительной проблемой является недостаточность правых отделов сердца, синкопэ и риск внезапной смерти от легочной тромбоэмболии, системной гипотензии или нарушения сердечного ритма. Несмотря на выявляемое ЭХО-КГ регургитацию на трехстворчатом клапане с повышением давления в легочной артерии, диагноз ЛГ требует катетеризации правых отделов сердца.

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

5.8. Поражение печени и желчевыводящих путей

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

5.8.1. Холестаз и холелитиаз

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

Ультразвуковое обследование популяций пациентов показало, что начало желчнокаменной болезни приходиться 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) игенотипа заболевания. Ксенобиотики, такие как цефалоспорины третьего поколения, могут кристаллизоваться в просвете желчного пузыря, а различия в использовании таких антибиотиков может объяснить некоторые географические различия в частоте развития холелитиаза. Сонаследование α-талассемии уменьшает степень гемолиза и, соответственно, частоту образования камней в желчном пузыре. Обструкция общего желчного протока часто неполная, поскольку пигментные камни небольшие, но они все же могут вызывать характерные биохимические изменения холестаза. Желчнокаменная болезнь может протекать с или без панкреатита.

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

5.8.2. Острый и хронический холецистит

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

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

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

Необходимо проведение тщательного клинического обследования для установления четкого диагноза. Сцинтиграфия печени может быть полезной, но его 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, обструкция внепеченочной, хронический холецистит, или наркотического индуцированный спазм сфинктера Одди.

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

Холецистэктомия

Лапароскопическая холецистэктомия для хорошо подготовленного пациента – стандартный подход (**B**). Однако симптомы холецистита часто сохраняются после холецистэктомии. Интраоперационная холангиография (ИОХ) имеет ложно положительные результаты в 25% случаев, поэтому необходимо отдавать предпочтение эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) во время лапароскопической холецистэктомии (**B**). 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.

5.8.3. Гепатит

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

Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита у больных с СКБ (**D**). 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 плазмоферез (**D**).Длительный (в течение 24 месяцев) прием преднизолона и азатиоприна вызывал ремиссию клиническую (биохимическую и затем гистологическую) у пациентов с СКБ (**D**).

5.8.4. Гемосидероз/гемохроматоз

Посттрансфузионная перегрузка железом и/или сонаследование наследственного гемохроматоза приводят к повреждению печени. Для раннего выявления отложения железа в печени необходимо проводить МРТ в режиме Т2* 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 (**B**). На значение последнего могут оказывать влияние воспаление, дефицит аскорбата, заболевание печени. При выявлении высокого содержания железа в печени необходимо немедленно начать хелаторную терапию (дефероксамин 40 мг/кг/сут подкожно в течение 8-12 часов или деферазирокс 30-40 мг/кг/сут внутрь ежедневно), при необходимости быстрой нормализации содержания железа в организме – дефероксамин до 100 мг/кг/сут внутривенно капельно в виде непрерывной инфузии в течении 5-7 дней (**B**).

5.8.5. Окклюзия сосудов

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

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

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 коньюгированной 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 серповиднымиэритроцитами и эритрофагоцитоз купферовскими клетками. Может быть внутрипеченочный холестаз, некроз гепатоцитоз не типичен. Выздоровление происходит весьма часто. Лечение – в тяжелых случаях заменное переливание эритроцитарной 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 (**C**).

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

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

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

5.9. Сиквестрация в селезенке

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

Острая секвестрация в селезенке (ОСС) развивается в результате задержки эритроцитов в селезенке с последующим развитием стремительного снижения Hb (и высоким риском развития гипоксического шока. Диагностическими критериями ОСС можно считать стремительное снижение Hb на 20 г/л относительно исходного, резко выраженный ретикулоцитоз, остро развившаяся спленомегали. ОСС может возникнуть в лубом возрасте начиная с 5 недель жизни, наиболее часто с 3 мес. до 5 лет, часто провоцируется вирусной или бактериальной инфекцией. Обычные клинические проявления при ОСС – внезапная слабость, бледность, тахикардия, тахипноэ и увеличение живота. Смертность при ОСС составляет 20%. Прогностические факторы развития ОСС не

определены. Наиболее часто и в более раннем возрасте ОСС развивается у больных с HbSS СКБ, реже при HbSC и S/β^+-талассемией (средний возраст 9 лет).

Лечение ОСС. Лечение должно быть начато немедленно (ОСС может быть фатальным в течение первых часов), главное коррекция гиповолемии путем трансфузия эритроцитарной массы. 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 больного: динамическое наблюдение, хронические (регулярные) трансфузии эритроцитарной массы, спленэктомия (тотальная). Динамическое наблюдение рекомендуется для взрослых больных, т.к. ОСС у них как правило средней степени тяжести и развивается существенно реже, чем у детей (**B**). Хронические (регулярные) трансфузии эритроцитарной массы рекомендуются детям до 2-летнего возраста (**B**). Всем пациентам СКБ в возрасте старше 2 лет при развитии тяжелого ОСС рекомендуется проведение спленэктомии (**B**).

5.10. Поражение почек

Почки у больных с СКБ имеют множественные структурные и функциональные нарушения на протяжении всего нефрона. Мозговое вещество почки, место расположения почечных канальцев, сосудов (часто называется *vasa recta)* характеризуется гипоксией, 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 8 суммированы все почечные осложнения вызванные СКБ.

Таблица 8. Поражение почек при СКБ.

Состояние	Комментарии
Нарушение функции дистальногонефрона Гипостенурия Нарушение кислотности мочи Нарушение экскреции калия	 Не связана с анемией Неполный дистальный канальцевый ацидоз Развивается несмотря на нормальныйответ на ренин/альдостерон
Субнормальная функция проксимальных канальцев Повышение реабсорбции β2-микроглобулина Повышение реабсорбции фосфора Повышение секреции мочевой кислоты Повышение секреции креатинина	Не приводит к патологии
Гемодинамические изменения Повышение скорости тока плазмы в почках Повышение скорости клубочковой фильтрации Снижении фильтрируемой фракции	Медиируется простагландинами
Гематурия	В 80% случаев развивается в левой почке
Медуллярная карцинома почки	
Папиллярный некроз	Часто приводит к почечной

	недостаточности
Острая почечная недостаточность	Может сочетаться с рабдомиолизом
Инфекция мочевыделительных путей	Особенно у беременных
Нарушение клубочков Протеинурия Нефротический синдром Хроническая почечная недостаточность	У взрослых больных с возрастом или «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S-глобинового гена

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

Ночной энурез

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

Дисфункция канальцев

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

Нарушение экскреции калия не приводит к гиперкалиемии при сохранении функции почек, но при использовании больными гипотензивных препаратов (блокаторы ангеотензин превращающего фермента, бета-блокаторы и калий-сберегающие диуретики) может развиться гиперкалиемия (**С**).

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

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

Гематурия

Гематурия – частое осложнение при СКБ, которое развивается а результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек. Она может быть манифестным признаком папиллярного некроза или почечной медуллярной карциномы. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне

редко вовлекается билатеральная почка. Лечение включает постельный режим, контроль диуреза (выпито/выделено), при существенной кровопотере – назначение препаратов железа или трансфузии эритроцитарной массы (**C**), возможна терапия вазопрессином и эпсилон-аминокапроновой кислотой (**D**). Последние могут вызвать тромбообразование в сосудах почек, поэтому их назначение не желательно. При длительном и жизни-угрожающем кровотечении из почки можно рассмотреть вариант хирургического лечения: резекция кровоточащего сегмента или односторонняя нефрэктомия (**C**).

Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS).

Острая почечная недостаточность

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

Гломерулярные нарушения и хроническая почечная недостаточность

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, - наиболее частая манифестация поражения клубочков у больных СКБ. Более того, до 40% больных СКБ (HbSS)могут перейти в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Ингибиторы ангеотензин превращающего фермента могут уменьшить патологические изменения такие, как фокальный или сегментарный гломерулосклероз, снизить экскрецию белка почками у пациентов с ранней манифестацией серповидноклеточной нефропатии. Почечная недостаточность более рано развивается у пациентов с HbSS, чем с HbSC. Предикторами развития ХПН у больных СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия, кроме того высокий риск развития ХПН отмечается у больных с «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S-глобинового гена. Стандартного метода лечения нефропатии при СКБ нет. Пригоден любой способ, замедляющий прогрессию заболевания. При наличии нефропатии не рекомендуется использование НПВП, т.к. они существенно снижают скорость клубочковой фильтрации и скорость почечного кровотока у пациентов с СКБ (**C**). Есть сообщения о том, что адекватная гипотензивная терапия способствует замедлению прогрессии в ХПН (**D**), однако необходимо помнить, что чрезмерное понижение АД и дегидратация приводят к развитию вазо-окклюзии. Содержание эритропоэтина у больных СКБ выше, чем ожидается при данном содержании Hb, что объясняется сдвигом кривой диссоциации кислорода вправо. При прогрессивном нарушении функции почек больные с СКБ будут нуждаться в терапии эритропоэтином, дозы которого должны быть выше, чем для пациентов без СКБ (**D**). При неэффективности эритропоэтина необходимо проводить трансфузии эритроцитарной массы не допуская перегрузки объемом (**D**). При ХПН у больных СКБ проводят гемодиализ или перитонеальный диализ (**C**), трансплантацию почек (**D**). Для предотвращения повреждения трансплантированной почки целесообразно проводить заменные трансфузии эритроцитарной массы или флеботомии при высоком гемоглобине (**D**).

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

5.11. Приапизм

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

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

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

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

5.12. Поражение костей и суставов

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

Аваскулярный некроз головок плечевой и бедренной костей

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 (**С**). Пациентам необходим охранительный режим, физиотерапевтические процедуры, адекватное обезболивание (**С**), при выявлении 3 и выше стадии поражения сустава – ортопедическое хирургическое лечение (**С**).

Метафизарные и диафизарные инфаркты

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

Дактилит или синдром «руки-ноги»

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

Диагностика костных осложнений

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

5.13. Трофические язвы нижних конечностей

У детей встречаются редко. Трофические язвы как правило двухсторонние, локализованы в области лодыжек. Они могут быть как безболезненными, так и сопровождаться интенсивной болью. Патогенез до конца не ясен, наиболее вероятно они являются следствием нарушения микроциркуляции серповидными эритроцитами и низкой оксигенации тканей. Не исключается роль дефицита цинка в их развитии. Терапия гидроксикарбамидом или программной заместительной терапией эритроцитарной массы не влияют на частоту развития и степень тяжести трофических язв.

В случае их развития необходимо обеспечить адекватное обезболивание, постоянную обработку поверхности язвы антисептиками, при необходимости использование антибактериальных средств (местное использование антибактериальных препаратов (крем, гель, мазь и т.п.) не желательно, т.к. очень часто к ним вырабатывается устойчивость микроорганизмов раневой поверхности, при необходимости назначается системная антибактериальная терапия), физиотерапия для сохранения подвижности голеностопного сустава и нормализации венозного оттока (**С**), назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки (**В**). Если язва не эпителизируется на фоне проводимой терапии, рекомендуется регулярная трансфузонная терапия эритроцитарной массой в

течение 3-6 месяцев (желательно6 чтобы HbS присутствовал в концентрации менее 50%, а общий Hb был не менее 100 г/л) (**C**). Терапия аргинана бутиратом (препарат существенно повышающий синтез HbF) показала наилучший результат в повышении HbF и профилактике развития язв нижних конечностей (**B**).

6. Беременность и контрацепция

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

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

Беременность

Основные осложнения беременности у пациенток с СКБ представлены в таблице 9 (**A**).

Таблица 9. Осложнение беременности у женщин с СКБ

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

При возникновении беременности необходимо ранее обращение к акушеру-гинекологу для проведения стандартного обследования с целью минимизировать обычные риски развития осложнений беременности. Вместе с тем, учитывая наличие СКБ, дополнительно необходимо провести следующее обследование (**C**): 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, мочевина, креатинин, электролиты, КЩС; общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, биохимический анализ мочи; группа крови, резус-фактор и фенотипирование по редким группам крови; скрининг на гепатиты В, С и ВИЧ; титр антител к краснухе; мазок цервикального отделяемого. Через 2 недели должен быть

повторный осмотр для определения группы риска. Пациентки низкого риска осматриваются специалистами в течение 1 триместра каждый месяц, во 2 триместре – каждые 2 недели, в 3 триместре – еженедельно.

Показания к трансфузиям эритроцитарной массы

В случае неосложненного течения беременности рекомендуется воздержаться от трансфузионной терапии. В случае развития осложнений (преэклампсия, тяжелая анемия, учащение болевых эпизодов) необходимо начать регулярные трансфузии 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 возможно на сроке до 13 недель, обеспечив достаточное обезболивание (**C**). На сроке более 13 недель прерывание беременности сопряжено с большими рисками для женщины, описано несколько случаев прерывания – использовалось внутриматочное введение гипертонического раствора мочевины (гипертонический раствор натрия хлорида вводить категорически нельзя, т.к. он спровоцирует криз) и стимуляция сокращения матки простагландином F2 (**D**).

Роды

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

Послеродовый период

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

7. Анестезия и хирургические вмешательства

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

Предоперационная подготовка (**A**)

Обратить внимание на гематокрит, периферическую перфузию и кислородный статус. Минимум за 8 часов до оперативного вмешательства необходимо предоперационое введение жидкостей (гемоделюция), вне зависимости от степени риска оперативного вмешательства проведение трансфузии эритроцитарной массы: при низком риске – простая трансфузия, при среднем и высоком – заменная.

Интраоперационно

Мониторирование АД, ритма и скорости сердечных сокращений, оксигенация, температуры (предупреждение охлаждения) на протяжении всего оперативного вмешательства (**B**).

Послеоперационное ведение (**A**)

Дыхание кислородом с контролем sO_2, гидратация и репираторная поддержка/терапия.

8. Прогноз

В целом прогноз достаточно благоприятный. Продолжительность жизни ограничена развитием осложнений.

Литература

1. 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.
2. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 2009; 361:2309.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet 2010; 376:2018.
4. Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, et al. Quality-of-Care Indicators for Children With Sickle Cell Disease. Pediatrics 2011; 128:484.
5. 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.
6. Steinberg MH. In the clinic. Sickle cell disease. Ann Intern Med 2011; 155:ITC31.
7. The management of sickle cell disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources. NIH publication 04-2117, revised 2004. This reference is also available for downloading or purchase at: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/ (Accessed on June 25, 2009).
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. Pediatrics 2002; 109:526.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59:258.
17. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th Ed, Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.571.
18. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. J Pediatr 1995; 127:685.
19. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. Pediatrics 2010; 125:234.
20. 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.
21. 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.
22. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD003427.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. Nutr Metab Insights 2010; 3:57.
28. Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. Am J Hematol 2009; 84:344.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2006; 47:901.
33. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. Br J Haematol 2011; 153:538.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Valadi N, Silva GS, Bowman LS, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. Neurology 2006; 67:572.
39. Sampaio Silva G, Vicari P, Figueiredo MS, et al. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease. Cerebrovasc Dis 2006; 21:38.
40. 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.
41. Liem RI, Young LT, Lay AS, et al. Reproducibility of tricuspid regurgitant jet velocity measurements in children and young adults with sickle cell disease undergoing screening for pulmonary hypertension. Am J Hematol 2010; 85:741.
42. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, et al. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. Am J Hematol 2011; 86:756.
43. 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.
44. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. N Engl J Med 2011; 364:146.
45. Lucania G, Vitrano A, Filosa A, Maggio A. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? Br J Haematol 2011; 154:545.
46. 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.
47. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013:447.
48. 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.

49. Berdoukas V, Farmaki K, Wood JC, Coates T. Iron chelation in thalassemia: time to reconsider our comfort zones. Expert Rev Hematol 2011; 4:17.
50. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? Transfusion 2010; 50:1881.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. Pediatr Nephrol 2012; 27:2115.
55. Grangé S, Bertrand DM, Guerrot D, et al. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2376.
56. 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
57. Kwiatkowski JL. Management of transfusional iron overload - differential properties and efficacy of iron chelating agents. J Blood Med 2011; 2:135.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 2012 Standards of Care Guidelines for Thalassemia. Published by Children's Hospital & Research Center Oakland. http://hemonc.cho.org/thalassemia/treatment-guidelines-1.aspx#gsc.tab=0 and http://hemonc.cho.org/thalassemia/documents/SOCGuidelines2012.pdf (Accessed on October 08, 2013).
62. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med 1986; 314:869.
63. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. N Engl J Med 1991; 325:11.
64. 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.
65. Ballas SK. Treatment of pain in adults with sickle cell disease. Am J Hematol 1990; 34:49.
66. 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.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. Geller AK, O'Connor MK. The sickle cell crisis: a dilemma in pain relief. Mayo Clin Proc 2008; 83:320.
72. 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.
73. Zempsky WT. Treatment of sickle cell pain: fostering trust and justice. JAMA 2009; 302:2479.
74. 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.
75. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. Blood 2000; 95:1130.
76. 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.
77. 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.
78. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. Ann Intern Med 2008; 148:94.
79. Brookoff D, Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain. Ann Intern Med 1992; 116:364.
80. Lynch ME. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain. Pain Res Manag 2005; 10:133.
81. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. Pain Res Manag 2003; 8:149.
82. Moulin D. Use of methadone for neuropathic pain. Pain Res Manag 2003; 8:131.
83. 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.
84. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:381S.
85. 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.
86. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. Br J Haematol 2012; 156:643.
87. 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.
88. Pappo A, Buchanan GR. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. Pediatrics 1989; 84:578.
89. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. Am J Med 1986; 80:985.
90. 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.

91. Abboud M, Laver J, Blau CA. Granulocytosis causing sickle-cell crisis. Lancet 1998; 351:959.
92. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. Blood 2001; 97:3313.
93. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. Blood 2001; 97:3998.
94. Abboud MR, Taylor EC, Habib D, et al. Elevated serum and bronchoalveolar lavage fluid levels of interleukin 8 and granulocyte colony-stimulating factor associated with the acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. Br J Haematol 2000; 111:482.
95. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Bolan CD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration in individuals with sickle cell disease: time for a moratorium? Cytotherapy 2009; 11:464.
96. Blau CA. Adverse effects of G-CSF in sickle cell syndromes. Blood 2001; 97:3682.
97. Rosenbaum C, Peace D, Rich E, Van Besien K. Granulocyte colony-stimulating factor-based stem cell mobilization in patients with sickle cell disease. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14:719.
98. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. Blood 2002; 99:850.
99. 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.
100. 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.
101. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. Blood 2004; 103:4023.
102. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, et al. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. Am J Hematol 2011; 86:203.
103. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. N Engl J Med 2007; 356:642.
104. 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.
105. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood 2010; 115:3447.
106. 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.
107. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. Am J Hematol 2006; 81:858.
108. McAuley CF, Webb C, Makani J, et al. High mortality from Plasmodium falciparum malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya. Blood 2010; 116:1663.
109. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N Engl J Med 2000; 342:83.
110. Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. Blood 2008; 111:544.
111. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, et al. Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. Blood 2007; 109:40.
112. Sebastiani P, Nolan VG, Baldwin CT, et al. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. Blood 2007; 110:2727.