

Клинические рекомендации

Серповидно-клеточные нарушения

Кодирование по Международной D57, D56.1
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые/дети

Год утверждения: 2021 г.

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Утверждено:

Некоммерческое партнерство
Национальное гематологическое общество

Секретарь НГО,

д.м.н.

Е.А. Паровичникова

Утверждено:

Общественная организация
Национальное общество детских
гематологов и онкологов

Президент НОДГО,

академик РАН

А.Г. Румянцев

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол от «31» августа 2021 г. № 18/2-3-4)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	22
2.1 Жалобы и анамнез	22
2.2 Физикальное обследование.....	23
2.3 Лабораторные диагностические исследования	23
2.4 Инструментальные диагностические исследования	25
2.5 Иные диагностические исследования	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	26
3.1 Консервативное лечение	26
3.2 Трансфузионная терапия эритроцитарной массой	27
3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	30
3.4 Хирургическое лечение	30
3.4 Профилактика осложнений СКБ.....	32
3.5 Профилактика поражения ЦНС	36

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	39
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	40
6. Организация оказания медицинской помощи.....	43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	44
7.1 Болевые кризы при СКБ	44
7.2 Транзиторная красноклеточная аплазия	46
7.3 Поражение глаз при СКБ	48
7.4 Сердечно-сосудистые осложнения СКБ.....	48
7.5 Острый грудной синдром.....	49
7.6 Острая секвестрация в печени	51
7.7 Острая секвестрация в селезенке	51
7.8 Гематурия при СКБ	52
7.9 Ночной энурез при СКБ	53
7.10 Ведение беременности и родов при СКБ	53
Критерии оценки качества медицинской помощи	55
Список литературы	56
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	67
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	69
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	71
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	72
Приложение В. Информация для пациента	73
Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	75

Приложение Г1. Шкала для самооценки интенсивности боли для детей.....	75
---	----

Список сокращений

- АВМ – артериовенозная мальформация
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВВИГ – препараты из группы иммуноглобулина нормального человеческого в лекарственной форме для внутривенного введения (Immunoglobulin normal human, for intravascular administration, J06BA02 по АТХ классификации)
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- МНО – международное нормализованное отношение
- МР-ангиография – магнитнорезонансная ангиография
- МРТ – магнитнорезонансная томография
- НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НТЖ – насыщение трансферина железом
- ОГС – острый грудной синдром
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОСС – острая секвестрация в селезенке
- ПВ – протромбиновое время
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
- САК – субарахноидальное кровоизлияние
- СКБ – серповидно-клеточная болезнь
- СОПОН – синдром острой полиорганной недостаточности
- ССЖЭ – синдром системной жировой эмболии
- ТГСК – трансплантация гемопоэтических клеток
- ТИА – транзиторные ишемические атаки
- УЗИ – ультразвуковое исследование

XПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхо-кардиография

AB0 – группа крови по системе AB0

ASA – ацетилсалициловая кислота**

Ig – иммуноглобулин

ER-DR – дипиридабол с замедленным высвобождением в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (лекарственный препарат Агренокс, в РФ зарегистрирован без указания МНН)

Hb – гемоглобин

HbF – фетальный гемоглобин

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

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

HLA – главный комплекс гистосовместимости

MCV – средний корпускулярный объем эритроцита

PaO₂ – парциальное давление кислорода

PLT – тромбоциты

Rh – резус-фактор

sO₂ – сатурация кислорода

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

t-PA – тканевой активатор плазминогена

TV – телевидение

WBC – лейкоциты

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

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

Аденотомия – хирургическая операция удаления аденоидов

Аллоиммунизация – выработка антител к антигенам других людей

Анемия – снижение содержания гемоглобина

Аспления – отсутствие селезенки

Вакцинопрофилактика – специфическая профилактика инфекционных болезней путем вакцинации

Гепатомегалия – увеличение размеров печени

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

Гипостенурия – неспособность концентрировать мочу

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

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

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

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

Контрацепция – предупреждение беременности с помощью противозачаточных средств

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

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в периферической крови.

Никтурия – преобладание ночного диуреза над дневным

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

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

Остеонекроз – некроз костной ткани в результате плохого притока крови

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

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

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

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

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

Приапизм – непроизвольная стойкая эрекция, не связанная с сексуальным возбуждением

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

Протрузия – первая стадия формирования грыжи межпозвоночного диска

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

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

Спленэктомия – хирургическая операция по удалению селезёнки

Тонзиллэктомия – хирургическая операция, заключающаяся в удалении миндалин

Транзиторные ишемические атаки – транзиторное нарушение мозгового кровообращения

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

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

Хелаторная терапия – использование хелаторов с лечебной целью

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

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

Холецистэктомия – операция по удалению желчного пузыря

Энурез – недержание мочи

Эритробластопения – снижение числа эритробластов в костном мозге

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

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Серповидно-клеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства гемоглобина к кислороду). К СКБ относится серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глутамин) и другие состояния, развившиеся вследствие сонаследования аномального HbS с другими поломками бета-глобинового гена, приводящими к количественному уменьшению нормального бета-глобина (бета-талассемия), (S- β -талассемия) или другому качественному нарушению бета-глобина [1–8].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аномальный HbS полимеризуется в деоксиформе, теряя растворимость. Полимеризация гемоглобина зависит от концентрации HbS внутри эритроцитов, степени деоксигенации гемоглобина, pH и внутриклеточной концентрации HbF. Полимеры HbS взаимодействуют с эритроцитарной мембраной, меняя внешний вид эритроцитов на серповидные. Серповидные эритроциты окклюдзируют микроциркуляторное русло, приводя к повреждению сосуда, инфарктам органов, болевым кризам и другим симптомам, ассоциированным с СКБ [3–9].

При СКБ одновременно протекает два патологических процесса: гемолиз и вазо-окклюзия [3–9]:

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

острой болью (болевого криз) и вызывает повреждение органов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным ВОЗ в мире болеют СКБ >4 миллионов человек, ежегодно только в Африканских странах рождается 6-9 миллионов пациентов СКБ [10]. Около 80% пациентов СКБ – африканцы, достаточно часто СКБ встречается в Индии и арабских странах, а также среди выходцев из этих стран, проживающих в других регионах (страны северной Америки, европейские страны, Великобритания), так в США СКБ встречается с частотой 1 случай на 5000 населения, во Франции – 1 случай на 2500 населения, Великобритании – 1 случай на 2000 населения [10]. Для Российской Федерации СКБ – редкое заболевание, немногочисленные случаи встречаются в основном в пограничных с республикой Азербайджан областях [6]. В среднем пациенты СКБ в развитых странах доживают до 30-40 лет [10].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D57 – серповидно-клеточные нарушения

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

D57.1 – серповидно-клеточная анемия без криза

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

D57.3 – Носительство признака серповидно-клеточности

D57.8 – другие серповидно-клеточные нарушения

D56.1 – серповидно-клеточная бета-талассемия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

- серповидно-клеточная анемия с кризом;
- серповидно-клеточная анемия без криза;
- серповидно-клеточные нарушения с кризом;
- серповидно-клеточные нарушения без криза;

- серповидно-клеточная бета-талассемия с кризом;
серповидно-клеточная бета-талассемия без криза.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

Гепатомегалия может присутствовать у пациентов первых 10 лет жизни.

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

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

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

Развитие тех или иных осложнений СКБ сопровождается расширением клинических проявлений.

Основная причина смертности и инвалидизации пациентов СКБ, особенно в детском возрасте – инсульты, которые встречаются у 5-10% детей с СКБ, «немые» инсульты встречаются до 20% пациентов СКБ в возрасте до 20%. Второй существенной причиной инвалидизации и смертности при СКБ является острый грудной синдром (ОГС), который развивается вследствие инфекции, инфаркта легкого или их комбинации, и острая секвестрация в селезенке [11–21]. Другие причины инвалидизации – поражения легких, печени, почек и глаз, приапизм, аваскулярный некроз, остеомиелит, трофические язвы нижних конечностей [11–21]. Одной из основных причин госпитализации при СКБ являются болевые кризы любой локализации и интенсивности [1–8]. Жизнеугрожающие остро возникающие осложнения СКБ – фульминантный сепсис, острый грудной синдром (ОГС), острая секвестрация в селезенке или печени, ишемический или геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, ОПН, СОПОН, синдром билиарной обструкции (внутрипеченочный холестаза), фульминантный приапизм, посттрансфузионный синдром гипергемолиза, острые офтальмологические осложнения, остеонекроз крупный суставов (например, тазобедренных, плечевых) [1,2,11–21].

Вследствие многократных вазо-окклюзивных кризов селезенки развивается аспления, что сопровождается резким возрастанием риска смерти от инфекций, особенно пневмококковой [1–6,22].

Инсульт – одно из основных осложнений СКБ, сопровождающее значительной инвалидизацией пациентов. У пациентов, перенесших инсульт, страдает когнитивная функция и нарушается социальная адаптация. Кооперативные исследования СКБ показали преимущественное развитие инсульта у пациентов с HbSS (в 4 раза выше, чем у пациентов с HbSC и др.), причем преимущественно в возрасте 2-5 лет, заболеваемость инсультами в США среди пациентов с HbSS составляет 0,6 на 100 пациенто-лет, к 20 годам – 11% всех пациентов СКБ [1–6,8,12,18–21,23].

У пациентов СКБ очень часто отмечаются различные отклонения от нормы сердечно-сосудистой системы не зависимо от возраста: кардиомегалия и гиперактивный прекардиальной отдел, систолические шумы (у большинства пациентов), преждевременные сокращения (часто присутствуют у взрослых пациентов). Физическая работоспособность снижается примерно до половины у взрослых пациентов с СКБ и от 60 до 70 процентов у детей, что связано с тяжестью анемии [1–6,24,25]. Кардиомегалия и шумы в сердце часто поднимают вопрос о наличии застойной сердечной недостаточности. Сократимость миокарда нормальная, и явная застойная сердечная недостаточность бывает редко, особенно у детей. Когда сердечная недостаточность присутствует, она часто связана с вторичными причинами, такими как перегрузка жидкостью. Сердечный выброс увеличивается в покое и в дальнейшем возрастает с физической нагрузкой [24–26]. ЭКГ часто имеют неспецифические нарушения, например, признаки увеличения желудочков. В состоянии покоя сердечный индекс в 1,5 раза выше нормального значения, и увеличивается больше во время физической нагрузки, что не полностью объясняется содержанием Hb или кислорода, указывая тем самым на повышение потребления кислорода миокардом [1–6,8,12,14,24–26].

Пациенты старшего детского возраста часто имеют увеличение размера полости левого и правого желудочков и левого предсердия, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и нормальную сократимость миокарда. Эти изменения, за исключением правого желудочка, были обратно пропорциональны Hb и указывают на дилатацию левых отделов сердца, что также зависит от возраста. При наличии гомозиготной α -талассемии-2, размеры левого желудочка были более нормальные, но толщина стенок была увеличена. Это различие было является результатом более высокого Hb вследствие α -талассемии. Тем не менее, улучшения толерантности к физической нагрузке не было отмечено, возможно, из-за аномальных свойств серповидных эритроцитов [24–26]. Выпот в перикарде

присутствовал у 10% пациентов, что также находится в обратной зависимости от Hb [24].

Артериальное давление у пациентов с СКБ выше, чем ожидается при имеющейся у них степени тяжести анемии, что предполагает наличие относительной артериальной гипертензии [27,28]. Небольшое исследование показало взаимосвязь между повышением АД и развитием инсульта. Выживаемость снижается, риск развития инсульта растет при повышении АД. Что позволило предположить патогенетическую важность «относительной» артериальной гипертензии. Увеличение продолжительности жизни, более высокой распространенности серповидно-клеточной нефропатии, потребление высококалорийной, высоко-солевой диеты, все это, вероятно, способствует увеличению встречаемости абсолютной гипертензии у пациентов с СКБ. Если это прибавить к очевидным рискам даже относительной артериальной гипертензии и факту, что снижение артериального давления у людей без СКА может предотвратить последствие гипертонии, представляется разумным рассмотреть антигипертензивную терапию у пациентов с СКБ с пограничной гипертензией [27,28].

Инфаркт миокарда у пациентов СКБ встречается достаточно редко, окклюзия коронарных артерий также крайне редка [29], что позволяет предположить, что васкулопатия мелких сосудов приводит к поражению сердца. У пациентов с СКБ может быть ишемия миокарда, поэтому при жалобах на боль в груди необходимо ее исключать [29,30].

У взрослых пациентов с СКБ часто бывает внезапная смерть, что связано с дисфункцией проводящей системы сердца [30].

ОГС – остро возникшее заболевание, характеризующееся лихорадкой (выше 38,5⁰C) и респираторными симптомами (укорочение дыхания, тахипноэ, шумное дыхание, хрипы, ослабление дыхания), сопровождающимися свежими инфильтративными изменениями в легких при рентгенографии [1–6,31,32]. 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 [31,33,34]. ОГС – наиболее частая причина хирургических вмешательств и анестезии у пациентов СКБ [33]. Дети имеют более высокую частоту развития ОГС, но при этом более низкую смертность (<2%), чем взрослые (4-9%) [31,33]. У пациентов HbSS случаи развития ОГС ассоциированы с низким HbF, высоким гематокритом, лейкоцитозом и отсутствием сонаследования α -талассемии. У детей отмечается сезонность в частоте развития ОГС: ниже летом, чаще зимой, когда высокая вероятность острых респираторных заболеваний. У взрослых пациентов СКБ сезонность развития ОГС почти отсутствует. ОГС может протекать с или без прогрессирующей дыхательной недостаточности, характеризующейся

некардиологическим отеком легких и тяжелой гипоксемией [31–34].

В большом клиническом исследовании [33,35], среди причин, вызвавших развитие ОГС, были отмечены жировая эмболия легких (16,2% случаев развития ОГС; у пожилых пациентов с низкой сатурацией кислорода – 44-77% случаев развития ОГС), инфекции (54% случаев развития ОГС). Спектр инфекционных агентов – хламидии (13%), микоплазма (12%), различные вирусы (12%), бактерии, включая *St. aureus*, *Str. pneumonia*, *Haemophilus influenza* (8,2%).

Кратковременный прогноз ОГС с ограниченным вовлечением легких и легкой гипоксемией хороший. Есть сообщения о связи частых эпизодов ОГС с развитием хронического заболевания легких [33], не меньшее количество публикаций сообщает об отсутствии у пациентов с часто повторяющимися ОГС в будущем повреждения легких [31,33].

Инфаркт и некроз костного мозга – известные осложнения СКБ [36]. Когда инфаркт массивный, то некротизированный костный мозг и жир эмболизируют легочные сосуды [35,36]. Капельки жира могут попасть в системный кровоток, что приводит к развитию синдрома системной жировой эмболии (ССЖЭ) [37]. Таким образом, в дополнении к респираторной несостоятельности у пациентов развивается полиорганная недостаточность от эмболов в органах, например, почках и мозге. ССЖЭ может поражать пациентов даже с легким течением СКБ. Факторы риска развития ССЖЭ [37] – генотип HbSC, беременность, предшествующее лечение глюкокортикостероидами. Клинические проявления сильно варьируют и зависят от того, какой орган и в какой степени вовлечен. В начале – болевой криз с быстрым появлением лихорадки, гипоксемии, азотемии, поражение печени, изменение сознания или комы. Гематологические черты – прогрессирующая анемия, нормобластоз в периферической крови, тромбоцитопения, ДВС. ССЖЭ часто подозревается, но достаточно тяжело его подтвердить. Непрямые доказательства ССЖЭ – наличие макрофагов нагруженных жировыми включениями в бронхоальвеолярном лаваже, жировые включения в клетках легочных микрососудов или наличие жировых включений в лейкомассе венозной крови или множественные очаги некроза костного мозга при сканировании. Поражение легких (ОГРС, жировая эмболия легких) часто предшествует или сопровождает ССЖЭ, таким образом начатая трансфузионная терапия гипоксемии у пациентов с ОГС останавливает или предотвращает развитие ССЖЭ [35–37].

Дисфункция печени и желчевыводящих путей – одно из наиболее частых осложнений СКБ [38]. 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 [38].

Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью [38,39]. Как правило, только по причине гемолиза концентрация билирубина у пациентов СКБ не превышает 68 мкмоль/л, конъюгированная фракция составляет менее 10%. Заметное увеличение неконъюгированной фракции было зарегистрированы в связи с генетическим дефектом глюкуронилтрансферазной системы (синдром Жильбера) [40,41].

Ультразвуковое обследование популяций пациентов показало, что начало желчнокаменной болезни приходится на возраст от 2 до 4 лет [42]. С возрастом частота встречаемости желчнокаменной болезни увеличивается, достигая к 18 годам 30%. Распространенность этого осложнения зависит от пищевых привязанностей пациентов (пациенты, имеющие в рационе питания преобладание растительных волокон, реже имеют холелитиаз) и генотипа заболевания. Ксенобиотики, такие как цефалоспорины 3-его 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 [38,39,42–44].

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 [42–44]. Тем не менее, период наблюдения за пациентами в таких исследованиях мал.

Лихорадка, тошнота, рвота и боли в животе – частые проявления при многих заболеваниях печени, кишечника, поджелудочной железы, позвонков, легких и неврологических заболеваний [45]. В таблице 1 представлен перечень заболеваний, которые могут в дебюте иметь вышеперечисленные симптомы, и часто встречаются у пациентов СКБ.

Таблица 1. Причины боли в животе (правый верхний квадрант) и изменения печеночных показателей в биохимическом анализе крови.

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

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

Описано несколько случаев прогрессирующего холестаза, которые характеризовались болью в верхнем правом квадранте живота, экстремально высоким содержанием билирубина, резким повышением щелочной фосфатазы, переменным повышением печеночных трансаминаз, часто сопровождались почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и выраженной гипокоагуляцией. Смертность за счет неконтролируемой кровоточивости и печеночноклеточной недостаточности [46].

Секвестрация в селезенке – основная причина острого глубокого снижения гемоглобина, что не редко приводит к летальному исходу (у детей одна из основных причин смерти) [22,47].

Острая секвестрация в селезенке (ОСС) развивается в результате задержки эритроцитов в селезенке с последующим развитием стремительного снижения Hb (и высоким риском развития гипоксического шока. Диагностическими критериями ОСС можно считать стремительное снижение Hb на 20 г/л относительно исходного, резко выраженный ретикулоцитоз, остро развившаяся спленомегалия. ОСС может возникнуть в

любом возрасте начиная с 5 недель жизни, наиболее часто с 3 мес. до 5 лет, часто провоцируется вирусной или бактериальной инфекцией. Обычные клинические проявления при ОСС – внезапная слабость, бледность, тахикардия, тахипноэ и увеличение живота. Смертность при ОСС составляет 20%. Прогностические факторы развития ОСС не определены. Наиболее часто и в более раннем возрасте ОСС развивается у пациентов с HbSS СКБ, реже при HbSC и S/ β^+ -талассемией (средний возраст 9 лет) [47].

Почки у пациентов с СКБ имеют множественные структурные и функциональные нарушения на протяжении всего нефрона [48]. Мозговое вещество почки, место расположения почечных канальцев, сосудов (часто называется *vasa recta*) характеризуется гипоксией, ацидом, гипертоничностью, что способствует полимеризации HbS и, соответственно, серповидности эритроцитов, что приводит к быстрому нарушению кровоснабжения, а вслед за этим и функции. С возрастом отмечается резкое снижение количества сосудов в этой области, оставшиеся сосуды значительно расширены и спиралевидно извиты и часто слепо заканчиваются. В таблице 2 суммированы все почечные осложнения вызванные СКБ [48].

Таблица 2. Поражение почек при СКБ.

Состояние	Комментарии
<u>Нарушение функции дистального нефрона</u> Гипостенурия Нарушение кислотности мочи Нарушение экскреции калия	Не связана с анемией Неполный дистальный канальцевый ацидоз Развивается несмотря на нормальный ответ на ренин/альдостерон
<u>Субнормальная функция проксимальных канальцев</u> Повышение реабсорбции β_2 -микроглобулина Повышение реабсорбции фосфора Повышение секреции мочевой кислоты Повышение секреции креатинина	Не приводит к патологии
<u>Гемодинамические изменения</u> Повышение скорости тока плазмы в почках Повышение скорости клубочковой фильтрации	Медируется простагландинами

Снижении фильтруемой фракции	
<u>Гематурия</u>	В 80% случаев развивается в левой почке
<u>Медуллярная карцинома почки</u>	
<u>Папиллярный некроз</u>	Часто приводит к почечной недостаточности
<u>Острая почечная недостаточность</u>	Может сочетаться с рабдомиолизом
<u>Инфекция мочевыведительных путей</u>	Особенно у беременных
<u>Нарушение клубочков</u> Протеинурия Нефротический синдром Хроническая почечная недостаточность	У взрослых пациентов с возрастом или «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена

Гипостенурия – неспособность концентрировать мочу – наиболее частое почечное осложнение СКБ, которое развивается уже в раннем детском возрасте и проявляется в виде энуреза. Нарушение концентрационной функции почек часто сочетается с никтурией [48,49]. В результате нарушенной способности концентрировать мочу пациенты с СКБ более чувствительны к дегидратации, фактору, который провоцирует развитие вазо-окклюзии. Поэтому пациентам с СКБ очень важно употреблять много жидкости для компенсации ее потери за счет гипостенурии [49].

Ночной энурез может быть проявлением гипоксии головного мозга, что происходит за счет пролиферативной эндотелиопатии и может быть одним из проявлений «немых» инсультов у пациентов с HbSS. Если ночной энурез сохраняется у детей старше 1 года необходимо провести обследование ребенка для исключения патологии мочевыведительной системы, провести анализ питьевого режима ребенка (равномерно распределить жидкость в течение дня), беседу с родителями о необходимости контроля за мочеиспусканиями ребенка (будить ребенка ночью для дополнительного мочеиспускания). Если к 6 годам не удалось купировать ночной энурез, то необходимо проводить исследование sO_2 в ночное время, рекомендовать дополнительную оксигенацию помещения [1–5,7,8], при отсутствии ответа на стандартные для купирования ночного энуреза рекомендации рассмотреть вопрос о терапии десмопрессином** [49].

У пациентов с СКБ часто встречается дисфункция канальцев [49]. Обычно пациенты имеют нормальный ответ на альдостерон и ренин. Первично – неполный ацидоз дистальных почечных канальцев, тяжесть нарушения кислотности мочи связана отчасти с тяжестью гипостенурии [49].

Нарушение экскреции калия не приводит к гиперкалиемии при сохранении функции

почек, но при использовании пациентами антигипертензивных средств (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и калийсберегающие диуретики) может развиваться гиперкалиемия [1–5,7,8,49].

Повышение секреции креатинина приводит к низкому содержанию креатинина в сыворотке крови и, таким образом, переоценке функции клубочковой фильтрации у пациентов СКБ. Разница составляет до 30% при оценке скорости клубочковой фильтрации по клиренсу инулина. Эту особенность необходимо учитывать при назначении препаратов, у которых почки – основной путь выведения [49].

Несмотря на повышение секреции мочевой кислоты пациенты с СКБ часто имеют гиперурикемию и предрасположены к вторичной подагре [49].

Гематурия – частое осложнение при СКБ, которое развивается в результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек [1–5,7,8]. Она может быть манифестным признаком папиллярного некроза или почечной медуллярной карциномы [49]. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне редко вовлекается билатеральная почка.

Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS) [1–5,7,8,49].

ОПН развивается у пациентов с СКБ как одно из проявлений синдрома острой полиорганной недостаточности (СОПОН) [1–5,7,8,49]. Этот синдром характеризуется внезапным началом тяжелой дисфункции как минимум двух основных систем организма (например, почки, легкие, печень) в течение острого болевого вазо-окклюзивного криза. Патопатология СОПОН – вазо-окклюзия мелких сосудов в органах-мишенях с развитием ишемии паренхимы органов и нарушение их функции. ОПН может сопровождать рабдомиолиз.

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, - наиболее частая манифестация поражения клубочков у пациентов СКБ [1–5,7,8,49]. Более того, до 40% пациентов СКБ (HbSS) могут перейти в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [50]. Ингибиторы АПФ могут уменьшить патологические изменения такие, как фокальный или сегментарный гломерулосклероз, снизить экскрецию белка почками у пациентов с ранней манифестацией серповидноклеточной нефропатии. Почечная недостаточность более рано развивается у пациентов с HbSS, чем с HbSC. Предикторами развития ХПН у пациентов СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия, кроме того, высокий риск развития ХПН отмечается у пациентов с «Центрально-Африканским» гаплотипом кластера β^S -глобинового гена.

Приапизм – стойкая самопроизвольная болезненная эрекция [51]. Средний возраст развития этого осложнения 12 лет, к 20 годам 89% мужчин пациентов 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 [1–5,7,8,51]. 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, психолептики, силденафил); инфекция мочевыделительной системы, травма уретры [51].

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 [52].

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 [52,53].

Кости и суставы – основные места боли при вазо-окклюзионных кризах. Внезапный инфаркт сопровождается острой болью и другими симптомами, сходными с остеомиелитом. Наиболее часто инфаркты происходят в позвонках, костях таза, длинных костях (наиболее часто плечевая кость, берцовая кость, бедренная кость; указаны по мере снижения частоты поражения), при этом чаще поражаются дистальные отделы. Клинически отмечается – отечность, уплотнение и повышение температуры кожи над очагом, снижение объема движения в близлежащем суставе. В отличие от остеомиелита лихорадки как правило не наблюдается, редко может быть субфебрилитет, крайне редко отмечается левый сдвиг в лейкоцитарной формуле. Специфической рентгенологической картины нет, поэтому дифференцировать от острого остеомиелита весьма сложно [1–5,7,8,52].

Дактилит или синдром «руки-ноги» отмечается только у новорожденных и детей раннего возраста. Одновременно может быть поражена одна или все 4 конечности. Клинические проявления – боль в пястных, плюсневых и фаланговых костях рук и ног, отечность типично располагается по тыльной поверхности кисти и стопы, продолжаясь на пальцы. Рентгенологически отмечается утолщение надкостницы и «изъеденность молью» пораженной костью. Симптомы обычно проходят через 1-4 недели без каких-либо последствий [1–5,7,8,54].

Трофические язвы нижних конечностей у детей встречаются редко [1–6]. Трофические язвы как правило двухсторонние, локализованы в области лодыжек. Они могут быть как безболезненными, так и сопровождаться интенсивной болью. Патогенез до конца не ясен, наиболее вероятно они являются следствием нарушения микроциркуляции серповидными эритроцитами и низкой оксигенации тканей. Не исключается роль дефицита цинка в их развитии [1–8]. Терапия гидроксикарбамидом** или программной заместительной терапией эритроцитной массы не влияют на частоту развития и степень тяжести трофических язв.

Осложнения беременности у пациенток с СКБ (таблица 3) [55].

Таблица 3. Осложнения беременности у женщин, пациентов СКБ.

Со стороны матери	Встречаемость	Со стороны плода	Встречаемость
Преэклампсия	14	Выкидыш	6
Эклампсия	1	Мертворожденные	1
Пиелонефрит	<1	Задержка внутриутробного развития (<10 персентилля)	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		

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз СКБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования [1–8], позволяющих выявить аномальный гемоглобин и/или поломки глобиновых генов. Методы лабораторной диагностики СКБ:

- *общий (клинический) анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов;*
- *гипоксическая проба на обнаружение серповидных эритроцитов,, электрофорез гемоглобина, изоэлектрофокусировка гемоглобина, капиллярный электрофорез гемоглобина, высокоэффективная жидкостная хроматография (методы расположены по возрастанию эффективности выявления аномального гемоглобина);*
- *ДНК-исследование глобиновых генов*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Всем пациентам с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ при каждом посещении врача-гематолога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [1–8].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *основная жалоба – частые эпизоды боли различной интенсивности и локализации, сопровождающиеся повышением температуры, бледность кожи и слизистых, в раннем возрасте могут быть головные боли с неврологическими проявлениями. Могут быть жалобы на энурез, нарушение зрения, одышку, желтуху.*

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

При осмотре (первичном или при динамическом наблюдении) необходимо документировать анамнестические данные:

- *клинические проявления СКБ на момент осмотра, какие и какой степени тяжести эпизоды (болевые кризы, недомогания и т.п.) были за прошедшее с момента последнего осмотра время;*

- наличие/отсутствие головных болей, приапизма, болей в животе, ночного энуреза, каких-либо неврологических проявлений, которые могли бы свидетельствовать о возможном инсульте;
- выполняются ли рекомендации по пенициллинопрофилактике;
- соблюдаются ли рекомендации по вакцинопрофилактике, как переносились вакцинации;
- как купируют боль и лихорадку дома;
- как часто пропускает ребенок школу и по какой причине;
- тесты для оценки когнитивных функций, успеваемость в школе;
- какие физические упражнения выполняются ребенком и/или посещение каких спортивных секций;
- планируются ли поездки (если да, то куда).

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ при каждом посещении врача-гематолога **рекомендуются** визуальное исследование, пальпация и перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, рост, масса тела, физическое развитие; степень выраженности бледности, желтухи, размеры печени и селезенки, наличие шума в сердце; артериальное давление.*

СКБ у детей раннего возраста имеет различные проявления. Самым первым клиническим проявлением может быть желтуха в течение первых нескольких недель жизни. Если гемолиз не интенсивный, то о наличии желтухи свидетельствует желтушный цвет склер. У детей первых месяцев жизни часто встречается гепатомегалия. Часто при СКБ (все формы, кроме СКА) выявляется увеличенная селезенка. При длительно существующей анемии у пациентов СКБ может выслушиваться мезосистолический шум при аускультации сердца. В более старшем возрасте обращает на себя внимание отставание в физическом и половом развитии [1–8].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ при каждом посещении врача-гематолога **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого, дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня ретикулоцитов в крови, просмотр мазка крови для оценки состояния пациента и для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [1–6,56,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ каждые 3-6 месяцев **рекомендуется** выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического (общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ) для оценки функции печени и почек [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам с подозрением на СКБ **рекомендуется** выполнение следующих исследований для выявления аномального гемоглобина (в порядке возрастания эффективности выявления) [1–6,56,57]:

- гипоксическая проба на обнаружение серповидноклеточных эритроцитов (только у детей старше 2 лет, т.к. присутствие большого количества HbF делает его ложно отрицательным);
- определение соотношения белковых фракций (гемоглобина) методом электрофореза;
- выявление типов гемоглобина;
- определение соотношения белковых фракций (гемоглобина) методом высокочувствительного капиллярного электрофореза;
- комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на СКБ **рекомендуется** выявление точечных мутаций в гене глобина (ПЦР с последующим рестрикционным анализом, секвенирование, аллель-специфическая амплификация для выявления делеционной

альфа-талассемии) для выявления генетических аномалий, приведших к развитию СКБ [1–6,56,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с СКБ начиная с 2-летнего возраста ежегодно **рекомендуется** дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока для раннего выявления инсульта [1–6,59–62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Всем пациентам с СКБ начиная с 2-летнего возраста при невозможности проведения дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и при выявлении отклонений от нормальных значений скорости кровотока по магистральным сосудам головы **рекомендуется** магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением или в режиме ангиографии [1–6,59–62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Всем пациентам с подозрением на СКБ **рекомендуется** МРТ костной ткани или (при невозможности проведения МРТ) ультразвуковое исследование костей для выявления остеонекроза и аномалий костей и суставов [1–6,53,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ с малыми субарахноидальными кровоизлияниями **рекомендуется** выполнение церебральной ангиографии для выявления аневризмы или артериовенозной мальформации для возможного хирургического вмешательства [1,2,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с СКБ, получающим регулярные трансфузии эритроцитарной массы, **рекомендуется** МРТ сердца с контрастированием, МРТ органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата для диагностики перегрузки железом [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: МРТ в режиме T2 – наиболее информативный метод в диагностике перегрузки железом

2.5 Другие диагностические исследования

- Всем пациентам с СКБ, начиная с раннего возраста, **рекомендуются** ежегодный осмотр врачом-офтальмологом и расширенное офтальмологическое обследование для диагностики офтальмологических осложнений СКБ [1,2,7,8,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациенты с СКБ при травме глаза или периорбитальной области должны быть немедленно осмотрены офтальмологом, т. к. они имеют высокий риск потери зрения от повышения внутриглазного давления с кровоизлиянием в переднюю камеру (гифема).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цель лечения – обеспечить нормальный рост и развитие ребенка, сохранить трудоспособность в подростковом возрасте, обеспечить хорошее качество жизни пациента

3.1 Консервативное лечение

- Всем пациентам с СКБ старше 2 лет при наличии тяжелых болевых кризов, требующих госпитализации 3 и более раз в год либо 2 или более эпизодов острого грудного синдрома **рекомендуется** физиологическая стимуляция синтеза HbF #гидроксикарбамидом** внутрь в режиме 15-35 мг/кг/сут (округляя в большую сторону до целой капсулы) ежедневно постоянно [1,2,67,71–73,3–7,64–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *постоянный длительный прием #гидроксикарбамида** обеспечивает у 90% пациентов существенное повышение содержания HgF, достаточное для существенного улучшения течения СКБ.*

Критерии гематологического ответа:

1. *полный — Hb >100 г/л, отсутствие болевых кризов и других осложнений СКБ;*
2. *частичный — Hb 85-100 г/л, отсутствие значимых болевых кризов и других осложнений СКБ;*
3. *отсутствие ответа — Hb <85 г/л, частые болевые кризы различной интенсивности, могут быть и другие осложнения СКБ.*

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

*Пациенты, получающие #гидроксикарбамид**, должны использовать адекватную контрацепцию. В случае принятия решения о рождении ребенка #гидроксикарбамид** должен быть отменен за 1 и более месяц до зачатия ребенка [1,2,74–76]. Есть описания случаев, когда #гидроксикарбамид** не был отменен и принимался пациентками в течение всей беременности, пороков развития плода отмечено не было. Методами выбора могут быть пероральные гормональные контрацептивы (G03A по АТХ классификации) или парентеральные (внутримышечные) гормональные контрацептивы для системного применения – гестагены (L02AB по АТХ классификации), барьерная контрацепция [1,2,77]. Использование внутриматочных контрацептивов не рекомендуется в связи с высоким риском тяжелых осложнений, связанных с СКБ [1,2,77].*

3.2 Трансфузионная терапия эритроцитарной массой

Трансфузии эритроцитной 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.

В 18% случаев трансфузии у пациентов СКБ осложняются аллоиммунизацией, для снижения риска развития необходимо трансфузировать эритроцитную массу совместимую по группе крови, резус-фактору и Kell-антигену.

- Пациентам с СКБ **рекомендуется** простая малообъемная трансфузия эритроцитарной массы (взвеси) (<7 мл эр.массы/кг, целевой Hb 100-110 г/л) в следующих клинических ситуациях [78–83]:
 - острый грудной синдром;
 - нарушение функции любого органа;
 - сплениэктомия в селезенке или печени;
 - сепсис или малярия;
 - рефрактерный болевой вазо-окклюзивный криз;
 - острая анемия с клиническими проявлениями анемического синдрома;
 - предоперационная подготовка.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ **рекомендуется** объемная трансфузия эритроцитарной массы (взвеси) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130 г/л) в следующих клинических ситуациях [78–83]:
 - инсульт;
 - недавняя полная потеря слуха;
 - тромбоз центральной артерии сетчатки;
 - подготовка к обширным хирургическим вмешательствам (грудная клетка, сердце, глаза и т.п.);
 - острый рефрактерный приопизм.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ **рекомендуются** хронические регулярные трансфузии эритроцитарной массы (взвеси) (концентрация HbS в крови пациента не должна превышать 30%, целевой Hb 120-130 г/л) в следующих клинических ситуациях [78–83]:
 - церебральная васкулопатия;
 - повторный тяжелый острый грудной синдром и/или тяжелый болевой (вазо-окклюзивный) 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**.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ при развитии синдрома гипергемолиза **рекомендуется** пульс-терапия метилпреднизолоном** в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным** (в/в введение – код АТХ J06BA02) в курсовой дозе 0,4 г/кг/сут [84–86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: частота развития отсроченных гемолитических посттрансфузионных реакций (синдром гипергемолиза) у пациентов с СКБ составляет 4–22%, что существенно выше, чем при других заболеваниях. При развитии синдрома гипергемолиза в некоторых случаях аллоантител обнаружить не удастся.

- Пациентам с СКБ после 10–15 трансфузий эритроцитарной массы (взвеси) при ферритине сыворотки не менее 1000 мкг/л для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800–1000 мкг/л **рекомендуется** хелаторная терапия деферазироксом** (лекарственная форма таблетка диспергируемая - начальная доза 30 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки; лекарственная форма таблетка, покрытая пленочной оболочкой, - начальная доза 21 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сут повышается или понижается в зависимости от ферритина сыворотки) [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: отмена хелаторной терапии при достижении сыворотки 600 мкг/л.

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

1. уровень железа сыворотки крови, ОЖСС/НЖСС, насыщения трансферрина железом (НТЖ), уровень ферритина в крови каждые 3 мес. при подборе дозы хелатора, далее каждые 6 мес.;

2. клиренс эндогенного креатинина до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес. на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес.;
3. МРТ T2* печени и миокарда 1 раз в год.

3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Пациентам с СКБ моложе 17 лет в случае наличия родственного HLA-совместимого донора и при развитии одного из осложнений СКБ (инсульт (или МРТ признаки инсульта без клинических проявлений), церебральная васкулопатия со снижением когнитивной функции, тяжелый или повторный острый грудной синдром, хроническая дыхательная недостаточность 1-2 ст., 3 и более болевых (вазо-окклюзивных) криза, требовавших госпитализации, в год в течение последних 3-4 лет) **рекомендуется** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1,2,88–90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: показано, что после родственной HLA-совместимой ТГСК выживаемость без возврата СКБ составляет 80-92%, смертность, в основном от хронической РТПХ, составляет 5-10% [90–92].

- Пациентам с СКБ **не рекомендуется** ТГСК в следующих случаях [90]:
 - индекс Карновского <70%;
 - портальный фиброз средней или выраженной степени;
 - нарушение клубочковой функции почек средней или тяжелой степени;
 - выраженное нарушение интеллекта;
 - множественный эпифизарный аваскулярный некроз;
 - хроническая дыхательная недостаточность 3-4 ст.;
 - кардиомиопатия;
 - ВИЧ инфекция;
 - донор является пациентом с гемоглобинопатией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.4 Хирургическое лечение

Пациенты с СКБ могут нуждаться в хирургических вмешательствах как для лечения осложнений СКБ, так и в связи с несвязанными с СКБ состояниями. Риск развития осложнений и риск смерти от анестезии у таких пациентов существенно выше, чем в общей популяции, в основном за счет присутствия анемии, способности эритроцитов

превращаться в серповидные и закупоривать просвет мелких сосудов и капилляров, наличие хронического повреждения органов у некоторых пациентов, усугубления имеющейся гипоксии и наконец эффекта асплени. Наиболее высоки риски у пациентов с HbSS и S/ β^0 -талассемией [1,2,66,67,93,3–8,64,65]. Проведено много клинических исследований, направленных на снижение риска хирургических вмешательств и анестезии. Частота развития послеоперационных осложнений увеличивается с возрастом пациента (~1,3 на каждые 10 лет жизни) [1,2,64–67,93,94]. Осложнения развиваются чаще у пациентов, которым проводили региональную анестезию, нежели при общей анестезии [1,2,93,94]. Аденомотомия и тонзиллэктомия у пациентов с СКБ расцениваются как оперативные вмешательства высокого риска в связи с кровопотерей, невозможностью пить, потерей жидкости [1,2,64–67,93,94].

Во время предоперационной подготовки необходимо обратить внимание на гематокрит, периферическую перфузию и кислородный статус [1,2,64–67,93–96]. Минимум за 8 часов до оперативного вмешательства необходимо предоперационное введение жидкостей (гемоделюция) и вне зависимости от степени риска оперативного вмешательства проведение трансфузии эритроцитной массы: при низком риске – простая трансфузия для обеспечения Hb ~100 г/л, при среднем и высоком – обменная (снижение концентрации HbS менее 30%) [1,2,64–67,93].

Интраоперационно нужно мониторировать АД, ритм и частоту сердечных сокращений, оксигенацию, и температуру (предупреждение охлаждения) на протяжении всего оперативного вмешательства [1,2,64–67,93,94].

Послеоперационное ведение – обеспечение дыхания кислородом с контролем газов крови (sO_2), гидратация и респираторная поддержка/терапия [1,2,64–67,93,94].

Частые хирургические вмешательства при СКБ – аденотонзиллэктомия, спленэктомия, холецистэктомия (обычно лапароскопическая), замена крупных суставов, установка порта инфузионного/инъекционного, имплантируемого [1,2].

- Пациентам с СКБ с подтвержденной аневризмой или артериовенозной мальформацией **рекомендуется** выполнение хирургического лечения (иссечение аневризмы или удаление артериовенозной мальформации) [1,2,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ с отслойкой сетчатки или обширным кровоизлиянием в стекловидное тело **рекомендуется** хирургическое вмешательство – витреоректомия [1,2,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *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 повышения внутриглазного давления. Для уменьшения подобного риска перед оперативным вмешательством необходимо проведение частичного заменого переливания крови (HbA должен составить в кровотоке пациента минимум 50-60%)*

- Пациентам с СКБ с окклюзией центральной артерии сетчатки **рекомендуется** экстренное (не позднее 1 часа от момента возникновения) вмешательство – оксигенотерапия в комбинации с быстрым снижением внутриглазного давления (хирургически и терапевтически) [1,2,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ с потерей зрения вследствие кровоизлияния или отслойки сетчатки **рекомендуется** экстренное (не позднее 48 часов от момента возникновения) хирургическое вмешательство [1,2,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ с показаниями к холецистэктомии **рекомендуется** выполнение лапароскопической холецистэктомии с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией [1,2,95,96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *лапароскопическая холецистэктомия для хорошо подготовленного пациента – стандартный подход. Агрессивный подход обеспечивает преимущество снижения риска осложнений желчно-каменной болезни, а также устранение болезни желчного пузыря в дифференциальной диагностике боли в правом верхнем квадранте живота.*

3.4 Профилактика осложнений СКБ

- У пациентов с СКБ при развитии лихорадки неясного генеза **рекомендуется** быстрое реагирование и агрессивное лечение, включающее [66,97–99]:
 - госпитализацию в случае подъема температуры выше 38,5°C;
 - базовое обследование, включающее: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, исследование кислотно-основного состояния и газов крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева;
 - незамедлительное (до готовности результатов обследования) назначение антибактериальных препаратов парентерально в случае наличия у ребенка симптомов интоксикации и/или лихорадки выше 40,0°C, либо детям без симптомов интоксикации с температурой ниже 40,0°C в следующих клинических ситуациях:
 - изменение sO₂ или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - число лейкоцитов более 30x10⁹/л или менее 5x10⁹/л;
 - число тромбоцитов менее 100x10⁹/л;
 - гемоглобин менее 50 г/л;
 - сепсис в анамнезе;
 - проведение люмбальной пункции с микробиологическим (культуральным) исследованием спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы в случае наличия симптомов интоксикации с менингеальными симптомами
 - дети могут получать лечение в дневном стационаре, если у них нет интоксикации при температуре менее 40°C, никогда не было сепсиса, рентгенография органов грудной клетки или кислотно-основное состояние и газы крови без патологии, пограничное количество лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобин; они могут быть отпущены под амбулаторное наблюдение после назначения парентеральной антибактериальной терапии активной против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (например, цефтриаксон** 75 мг/кг) при условии, что дети остаются клинически стабильными в течение 3 часов после введения антибиотика, эндемичный в

регионе *Streptococcus pneumoniae* чувствителен к назначенному антибиотику, родители обучены наблюдению за пациентом СКБ, четко выполняют рекомендации врача, назначенное в дневном стационаре лечение будет продолжено по месту жительства в амбулаторном режиме.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *после 3 мес. жизни при существенном снижении HbF появляется риск развития гипопункции 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, при HbSC и S-β⁺-талассемии в течение первых 2-х лет жизни [1–5,100–106].*

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

*Фебрильные пациенты с СКБ должны рассматриваться в свете функциональной асплении при обследовании и лечении. Это подразумевает, что в кратчайшие сроки таким пациентам необходимо провести физикальный осмотр, сделать общий (клинический) анализ крови, микробиологические (культуральные) исследования крови на стерильность и/или слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизм и/или мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева, рентгенографию легких, и начать эмпирическую антибактериальную терапию. У детей с СКБ часто бывает незначительный фебрилитет, а риск летального исхода от недиагностированного *Streptococcus pneumoniae* сепсиса колоссален.*

- Детям с СКБ раннего возраста, начиная с 2-месячного возраста, **рекомендуется** пенициллинопрофилактика [1,2,107–109,3–5,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с СКБ **рекомендуется** регулярная санация очагов инфекции (зубная полость, миндалины, аденоиды, придаточные пазухи носа, мочевыводящая система) [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *очаги хронической инфекции как правило провоцируют развитие тяжелых вазо-окклюзивных кризов, могут быть причиной сепсиса.*

- Всем пациентам с СКБ вне зависимости от возраста **рекомендуется** гиперкалорийная диета, что позволяет существенно улучшить темпы роста [1,2,7,8,64–68,110–112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у пациентов с СКБ, особенно детей, отмечается задержка роста, низкий нутритивный статус, задержка скелетного и полового созревания. Задержка роста становится заметной начиная с 6 месячного возраста. Считается, что это связано с ускорением метаболизма при СКБ, снижением аппетита (иногда до анорексии) при болевых кризах, снижении абсорбции питательных веществ в ЖКТ. Многочисленные исследования пациентов СКБ показали снижение содержания жировой ткани в подростковом возрасте, снижение содержания нежировых компонентов в структуре тела у всех пациентов вне зависимости от возраста, при этом существенно снижена мышечная масса и белковые запасы организма [1,2,7,8,64–68,110–112].*

- Пациентам с СКБ с повышением концентрации гомоцистеина в крови **рекомендуется** назначение препаратов группы «фолиевая кислота и ее производные» (В03ВВ по АТХ классификации) для коррекции их концентрации [1,2,113–115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с СКБ **рекомендуется** профилактика дефицита витамина Д: дотация колекальциферола**, достаточное пребывание пациента на солнце и адекватное содержание кальция в рационе питания [116,117].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентам с СКБ при отсутствии признаков пубертата у девочек в возрасте 14 лет и у мальчиков в возрасте 14,5 лет **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный для решения вопроса о необходимости гормонозаместительной терапии [1,2,7,8,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с HbSS отмечается задержка пубертата на 2-3 года, у пациентов с HbSC – на ~6 месяцев. Задержка созревания скелета в период пубертата продляет период роста длинных костей, что позволяет достичь приемлемый конечный рост пусть и с задержкой во времени.

- Всем пациентам с СКБ с проявлениями приапизма **рекомендуются** инъекции #лейпрорелина** (аналог гонадотропин-рилизинг гормона, который угнетает гипоталамо-тестикулярную связь и продукцию тестостерона) 7,5 мг в/м, длительная терапия #гидроксикарбамидом*** внутрь в режиме 15-35 мг/кг/сут (округляя в большую сторону до целой капсулы) ежедневно постоянно для предотвращения повторных эпизодов приапизма [1,2,7,8,64–68,118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: подростки и взрослые пациенты СКБ должны быть оповещены о том, что при сохранении признаков приапизма в течение 2-х и более часов должны обратиться за неотложной помощью к врачу. Для купирования легких проявлений и профилактики развития тяжелого приапизма пациенты должны всегда перед сном опорожнять мочевой пузырь, для купирования легких эпизодов – принять препарат из группы «анальгетики и антипиретики» (N02BG по АТХ классификации) и горячую ванну.

3.5 Профилактика поражения ЦНС

Помимо изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии, к факторам риска относятся [1,2,7,8,119–122]:

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

Для детей первых двух лет жизни факторами высокого риска развития ишемического инсульта являются дактилит, тяжелая анемия, лейкоцитоз [1,2,7,8,119–122].

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 [1,2,7,8,119].

Примерно 13% детей (до 20% пациентов до 20-летнего возраста) с СКБ имеют «немое» поражение мозга, по данным МРТ очаги локализуются преимущественно в лобной и теменной долях в корковых, подкорковых и пограничной зонах. Эти повреждения ассоциированы с низкой оценкой при нейропсихологическом тестированием. Доказано повышение риска развития ишемического инсульта у детей, которые имеют отклонения по данным МРТ [1,2,7,8,119]. Присутствие этих поражений при МРТ требует проведение обследования ребенка для выявления проблем обучения, когнитивных нарушений и оценки сосудов головного мозга для своевременного начала первичной профилактики инсульта. Выявленное «немое» поражение головного мозга у ребенка требует переоценки истории болезни для выявления ранее не замеченных симптомов, а также пересмотр клинических и лабораторных рисков развития инсульта. Частота инсульта у детей с измененным МРТ и ТКИ, а также риски и преимущества профилактически хроническими трансфузиями эритроцитной массы не исследованы. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности регулярных трансфузий эритроцитной массы при «немых» инсультах.

- Пациентам с СКБ с повышением скорости кровотока по средней мозговой артерии до 200 см/сек **рекомендуется** проведение регулярных (хронических) трансфузий эритроцитной массы для предупреждения развития ишемического инсульта [1,2,7,8,120,121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: хронические трансфузии эритроцитной массы со снижением содержания HbS менее 30% от общего Hb значительно снижают риск повторного инсульта [1,2,7,8,120]. Хронические трансфузии эритроцитной массы должны продолжаться до 18-летнего возраста ребенка, но не менее 5 лет от начала трансфузий [1,2,7,8,120].

Некоторые пациенты, несмотря на адекватное снижение HbS трансфузиями эритроцитной массы, развивают повторные эпизоды поражения ЦНС. В этом случае необходимо определить содержание HbS в крови пациента (убедиться, что трансфузионная программа у пациента была адекватной), выяснить причину развития ишемии. Необходимо помнить о других факторах риска, кроме обусловленной СКБ васкулопатии: повышение содержания гомоцистеина и другие состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией. Повышение гомоцистеина может быть редуцировано приемом фолиевой кислоты**. Есть данные, что некоторые пациенты с СКБ имеют повышенное содержание антифосфолипидных антител и дефицит протеина C и S [1,2,7,8,120,123–125].

- Детям с СКБ с гиперкоагуляцией **рекомендуется** проведение антикоагулянтной терапии варфарином** [126,127].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Пациентам с СКБ, перенесшим инфаркт/ишемию мозга, **рекомендуется** проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для предотвращения повторных атак [1,2,7,8,88,89,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Взрослым пациентам с СКБ **рекомендуется** проведение профилактики и лечения ишемического инсульта по педиатрическим клиническим рекомендациям [1,2,7,8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Взрослым пациентам с СКБ с транзиторной ишемической атакой (ТИА) **рекомендуется** проведение профилактики ишемического инсульта антитромботическими средствами или варфарином** [1,2,7,8,128–130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: препараты для вторичной профилактики инсульта у взрослых пациентов с СКБ представлены в таблице 5 [131,132].

Таблица 5. Препараты для вторичной профилактики инсульта у взрослых пациентов СКБ.

Событие	Рекомендованная терапия	Возможная терапия
---------	-------------------------	-------------------

<i>ТИА (атеротромбоз)</i>	<i>Ацетилсалициловая кислота** (ASA) 50-300 мг/сут</i>	<i>Агренокс Клопидогрел** 75 мг/сут #ASA** 50-1300 мг/сут</i>
<i>ТИА (атеротромбоз) + непереносимость ASA**; ТИА, возникшая на терапии ASA**</i>	<i>Агренокс</i>	<i>Варфарин** (целевое МНО 2,0-3,0) #ASA** 50-1300 мг/сут</i>
<i>ТИА (кардиоэмболия)</i>	<i>Варфарин** (целевое МНО 2,5, диапазон 2,0-3,0)</i>	<i>#ASA** 50-325 мг/сут (если варфарин** противопоказан)</i>

В качестве альтернативы у взрослых пациентов с СКБ для вторичной профилактики ишемического инсульта могут применяться хронические (регулярные) трансфузии эритроцитарной массы аналогично педиатрической практике [1,2,7,8,82]. Хирургические вмешательства могут быть использованы в некоторых случаях для коррекции синдрома Моямоя [1,2,7,8].

- Взрослым пациентам с СКБ **рекомендуется** вторичная профилактика ишемического инсульта ацетилсалициловой кислотой** или варфарином** [1,2,7,8,128–130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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

Пациентам с СКБ полезно заниматься физкультурой и спортом, 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.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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

- Всем пациентам с СКБ **рекомендуется** пожизненное наблюдение врача-гематолога и врача-педиатра/терапевта с привлечением при необходимости других специалистов [1,2,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в большинстве своем пациенты нуждаются в амбулаторном лечении и/или профилактике тяжелых проявлений заболевания или его осложнений, крайне редко требуется лечение в стационаре.

Необходимые мероприятия при диспансерном наблюдении представлены в таблице 6.

Таблица 6. Необходимые медицинские услуги при диспансерном наблюдении [1,2,7,8,65–68,133]

Исследования	Проводимая терапия	
	#Гидроксикарбамид**	Заместительная терапия эритроцитарной массой без/с хелаторной терапией
Осмотр специалистами		
Врач-гематолог	Начало терапии – 1 раз в месяц для оценки эффективности и безопасности лечения Последующее наблюдение – 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц

Врач-офтальмолог	осмотр прозрачных сред глаза с медикаментозным расширением зрачка и в щелевой лампе – 1 раз в 12 мес.	
Врач-кардиолог	1 раз в 12 мес.	
Врач-эндокринолог		
Врач-невролог		
Инструментальные исследования		
Дуплексное исследование скорости кровотока по интракраниальным артериям	1 раз в 12 мес. начиная с 2 летнего возраста; если выявлено минимальное изменение, то каждые 4 мес. если выявлено ускорение кровотока по средней мозговой артерии, то повторить через 2-4 недели	
МРТ головного мозга или МР-ангиография	1 раз в год при невозможности проведения дуплексного исследования кровотока по интракраниальным артериям и при выявления повышения скорости кровотока по средней мозговой артерии >200 см/сек	
ЭКГ	1 раз в год, при выявлении патологии чаще	
ЭХО-КГ		
Холтеровское мониторирование сердечного ритма	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
Мониторирование суточного артериального давления	1 раз в год	Для пациентов в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
МРТ в режиме T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза	Не требуется	Для пациентов 5-ти лет и старше 1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости и почек	1 раз в год	1 раз в 6 мес
ARFI-эластография печени, поджелудочной железы	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов	1 раз в год	Не требуется
Лабораторные исследования		
Общий (клинический) анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы	каждые 4 недели до завершения подбора дозы, далее 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Исследование уровня фетального гемоглобина в крови	Каждые 6 мес. в возрасте 6-24 мес.; 1 раз в год в возрасте >24 мес.	Только перед оперативном вмешательстве, для контроля заменного переливания эритроцитной массы
Общий (клинический) анализ мочи	1 раз в месяц	
Биохимический анализ крови общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ,	1 раз в 12 мес.	1 раз в 1 месяц при подборе дозы хелатора, далее 1 раз в 3 месяца

ЩФ, глюкоза, K ⁺ , Na ⁺ , мочевиная кислота)		
Клиренс эндогенного креатинина	1 раз в 12 мес.	Каждые 6-12 месяцев при проведении хелаторной терапии
Исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня ферритина в крови	1 раз в 6-12 месяцев	До начала хелаторной терапии 1 раз в 6-12 месяцев; при подборе дозы хелатора каждые 3 месяца, далее каждые 6 месяцев
Пульсоксиметрия	1 раз в 6 мес. для пациентов старше 1 года	
Антиэритроцитарные антитела (непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) и прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса))	Не требуется	Перед каждой трансфузией эритроцитарной массы
Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител	Не требуется	1 раз в год
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови		
Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови		
Исследование уровня пролактина в крови		
Исследование уровня общего кортизола в крови		
Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год	
Исследование уровня остеокальцина в крови	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
Исследования уровня бетта-изомеризированного С-концевого телопептида коллагена I типа (β-cross laps) в крови		
Исследование уровня общего кальция в крови		

Исследование уровня ионизированного кальция в крови		
Исследование уровня неорганического фосфора в крови		
Исследование уровня гликированного гемоглобина в крови	Не требуется	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год

Передача во взрослую сеть медицинских учреждений должна быть постепенной. Планирование и подготовка передачи пациента под наблюдение должно быть начато по достижении ребенком возраста 13-14 лет [1,2]; детальная выписка из всей медицинской документации пациента должна быть подготовлена к 15-16 годам [1,2]; гематолог из взрослого/подросткового центра должен принимать участие в обсуждении пациента, начиная с 13-14 лет, что позволяет обеспечить преемственность в оказании медицинской помощи и знакомство ребенка с правилами работы центра, который будет в дальнейшем его наблюдать [1,2].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. плановая госпитализация в дневной стационар (стационар кратковременного лечения):
 - a. проведение трансфузий эритроцитной массы (взвеси)
2. плановая госпитализация в стационар:
 - a. предоперационная подготовка
 - b. 3-й триместр беременности
3. экстренная госпитализация в дневной стационар (стационар кратковременного лечения):
 - a. болевой синдром средней и тяжелой степени (рефрактерный болевой вазо-окклюзивный криз)
4. экстренная госпитализация в стационар:
 - a. острый грудной синдром
 - b. секвестрация в селезенке или печени
 - c. сепсис или малярия
 - d. острая анемия с клиническими проявлениями анемического синдрома
 - e. инсульт
 - f. острый рефрактерный приописм

Показания к выписке пациента из медицинской организации

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

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Болевые кризы при СКБ

Боль при СКБ можно подразделить на острую и хроническую [1–7,64–68,134–154]. Состояния, ассоциированные с болевыми кризами представлены в таблице 7. 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 7. Острая и хроническая боль и осложнения СКБ [1,2,67,68,138–140,142,144,146,148,3–7,64–66].

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

В оценке интенсивности боли необходимо учитывать возраст пациента, уровень его развития, функциональный статус, когнитивную функцию, эмоциональное состояние. Все

эти факторы должны также учитываться при выборе терапии. Купирование боли должно быть быстрым и максимально эффективным [1,2,67,68,134–141,3,142,4–7,64–66].

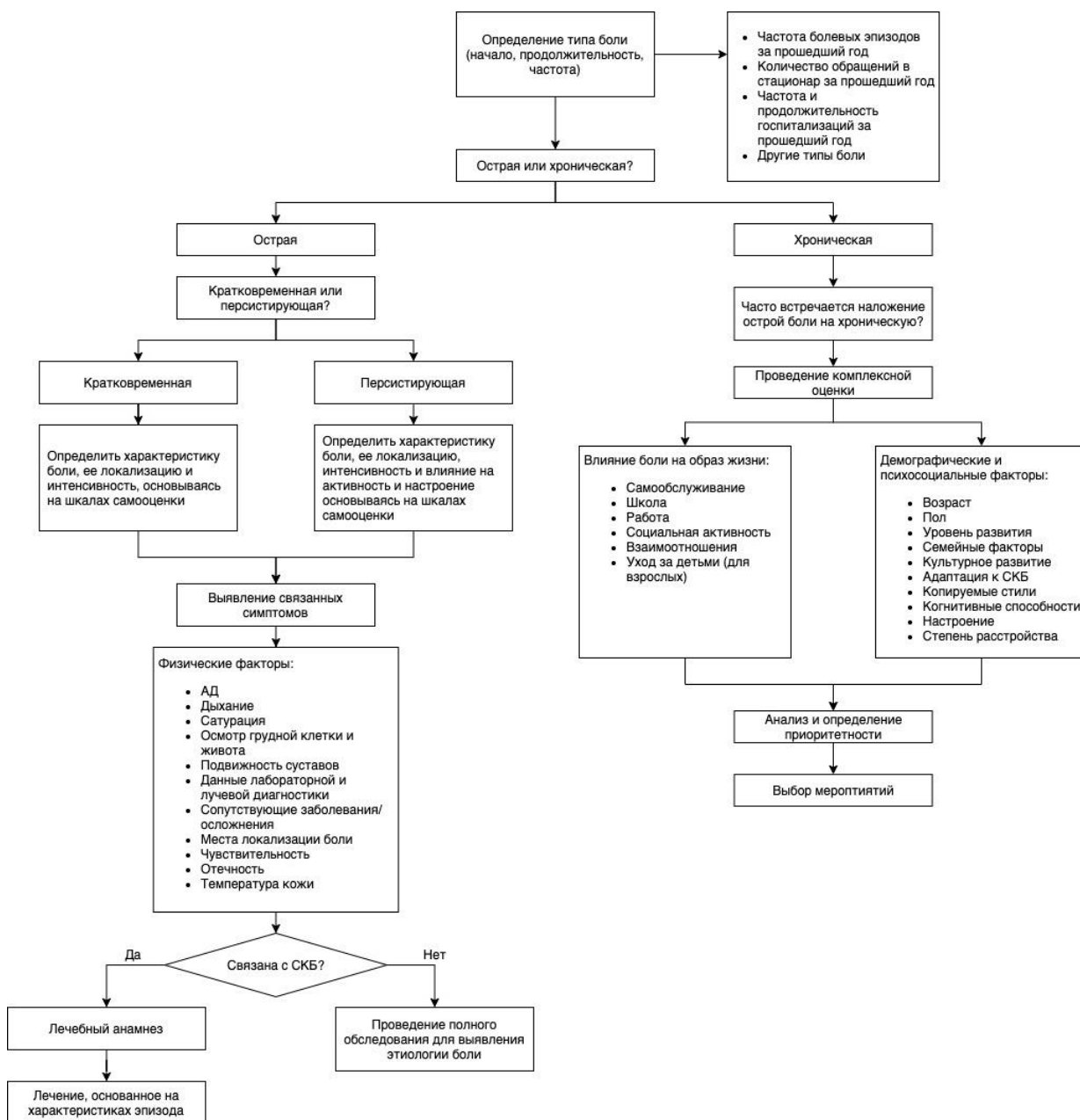
В купировании боли большую роль играют образование родителей и пациента в области патологии СКБ и причин развития боли [1,2,140–142,64–68,137–139]. Очень важно для купирования тяжелых эпизодов боли наличие дневных стационаров в зоне досягаемости для пациентов, что снижает количество и продолжительность госпитализаций в круглосуточный стационар [1,2,134,136,139,140].

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 [1,2,140–142,64–68,137–139].

Эффективно использование немедикаментозных способов купирования боли (согревающий массаж, теплый/горячий душ или ванна, рефлексотерапия, отвлекающие мероприятия (игры, в т. ч. компьютерные, видео; TV) [1,2,140–142,64–68,137–139].

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

Рисунок 1. Алгоритм оценки интенсивности и характера боли у пациентов с СКБ



- Для оценки интенсивности боли у детей **рекомендовано** использовать визуальную шкалу оценки боли (см. приложение Г1 данных рекомендаций) или другие мультимерные шкалы для острой или хронической боли [1,2,140–142,64–68,137–139]. Ведение дневника пациента также помогает в оценке боли дома.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Купирование боли у пациентов с СКБ должно проводиться согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

7.2 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 $10 \times 10^9/\text{л}$). Также может быть лихорадка, признаки инфекции верхних дыхательных путей и/или гастроинтестинальные симптомы. Кожные высыпания не имеют специфических характеристик. Ретикулоцитопения появляется примерно на 5 день заражения и продолжается в течение 5-10 дней. Утяжеление анемии происходит вскоре после ретикулоцитопении, Hb снижается до 39 г/л. Первый признак начала выздоровления от инфекции – высокий ретикулоцитоз, что при сохранении глубокой анемии иногда ошибочно трактуется как синдром гипергемолиза. Выздоровление как правило сопровождается появлением в периферической крови большого числа нормобластов (более 100 на 100 лейкоцитов). Диагноз ТКА подтверждается повышенным содержанием IgM к парвовирусу В19 в крови. При выздоровлении от парвовирусной В19 инфекции появляется защитный титр IgG, что препятствует повторному заболеванию этой инфекцией в течение всей жизни пациентов.

Контролируемых исследований по терапии ТКА не проводилось. Часть пациентов выздоравливают самостоятельно.

Хотя большинство взрослых приобрели иммунитет к парвовирусу В19, работники медицинской организации, которые восприимчивы и имеют контакт с пациентами ТКА подвергаются высокому риску внутрибольничного заражения инфекционной эритемой (erythema infectiosum). Перенесенная во втором триместре беременности инфекция может привести к водянке плода и мертворождению, поэтому необходимы изоляционные меры предосторожности для персонала в случае беременности.

- Пациентам с глубокой ТКА **рекомендованы** трансфузии эритроцитарной массы [1,2,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наиболее часто трансфузии требуются у пациентов с HbSS, наименее часто – HbSC.

- Пациентам с ТКА рекомендована терапия #иммуноглобулином человека нормальным** в лекарственной форме «раствор для инфузий» (ВВИГ**) в дозе 2 г/кг в/в, разделенной на 5 дней [155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.3 Поражение глаз при СКБ

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

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

- В целях диагностики пролиферативной ретинопатии у пациентов с СКБ **рекомендованы** осмотр с расширенным зрачком с использованием широко-полосного непрямого офтальмоскопа (щелевая лампа), оценка кровотока в сетчатке методом флюоресцентной ангиографии [1,2,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с СКБ и пролиферативной ретинопатией в случаях двухсторонней пролиферативной ретинопатии, спонтанных кровоизлияниях, больших расширенных ветвей новых сосудов, стремительной неоваскуляризации, и когда один глаз уже серьезно пострадал от пролиферативной ретинопатии, **рекомендованы** раннее лечение с использованием следующих методов - диатермии, криотерапии, лазерной коагуляции в целях регрессии неоваскуляризации ткани до развития кровотечения и отслойки сетчатки. Терапевтическое вмешательство обычно необходимо. [1,2,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.4 Сердечно-сосудистые осложнения СКБ

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов СКБ должна лечиться по соответствующим клиническим рекомендациям. Глубокая анемия в сочетании с хронической сердечной недостаточностью или стенокардией нуждается в компенсации (регулярные трансфузии эритроцитной массы или терапия гидроксикарбамидом**) [156].

- Начать антигипертензивную терапию у пациентов с СКБ **рекомендовано** в следующих случаях [1,2,28,157]:
 - 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).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или антагонисты кальция особенно эффективны [1,2,28,64–68]. Диуретики следует использовать крайне осторожно, т.к. они могут спровоцировать развитие вазоокклюзивного криза [1,2,28,64–68]. Возможно использование бета-адреноблокаторов [1,2,28]. Тяжелое повышение артериального давления требует исключения вторичной гипертензии.*

7.5 Острый грудной синдром

Терапия гидроксикарбамидом** снижает частоту развития ОГС на 50% [1,2,28,31,32]. Регулярная трансфузионная терапия также может снизить частоту развития ОГС [1,2,28,31,32].

- При развитии острого грудного синдрома (ОГС) у пациентов с СКБ **рекомендовано** выполнить исследование кислотно-основного состояния и газов крови и рассчитывать альвеолярно-артериальный градиент кислорода и отношение PaO_2/FiO_2 для оценки тяжести состояния пациента [1,2,31–35,64–68,158–160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При ухудшении альвеолярно-артериального градиента кислорода необходим перевод пациента в отделение интенсивной терапии и реанимации для обеспечения адекватной кардиореспираторной поддержки.*

- Пациентам с СКБ и ОГС с умеренной гипоксемией ($PaO_2=70-80$ мм рт. ст., $sO_2=92-95\%$) **рекомендовано** назначение кислорода интраназально со скоростью 2 л/мин [32–35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Контроль боли в груди и стимуляционная спирометрия **рекомендованы** всем пациентам с СКБ и ОГС, т.к. могут предотвратить развитие гиповентиляции у большинства пациентов [1,2,31–35,64–68,158–160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При развитии ОГС **рекомендовано** провести трансфузию эритроцитной массы (простую или обменную) [1,2,31–35,64–68,158–160]. 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.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Внутривенное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия настоятельно **рекомендовано** при наличии лихорадки или тяжелой степени тяжести ОГС у пациентов с СКБ, т.к. достаточно сложно исключить бактериальную пневмонию или суперинфекцию инфаркта легкого [1,2,31–35,64–68,158–160]. Рекомендуется использовать эритромицин и препараты из группы других бета-лактамов (J01D по АТХ классификации). В комбинации антибактериальной терапии всегда должен присутствовать препарат группы

макролидов или фторхинолонов, т.к. атипичные микроорганизмы весьма часто присутствуют.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** при развитии гиперреактивности бронхов (возникает у одной четверти пациентов с ОГС) назначение селективных бета 2-адреномиметиков [1,2,28,31,32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.6 Острая секвестрация в печени

Острая секвестрация в печени, редко диагностируемое осложнение вазо-окклюзивного криза, характеризуется стремительно нарастающим увеличением размеров печени в сочетании с быстрым снижением гематокрита/Нв и повышением числа ретикулоцитов. При пальпации печень гладкая, плотность варьирует. Общий билирубин может быть существенно повышенным с преобладанием конъюгированной фракции, повышение активности щелочной фосфатазы до 650 МЕ/л (иногда бывает в пределах нормы), печеночные трансаминазы как правило в пределах нормы или слегка повышены. УЗИ и КТ показывают диффузное увеличение печени, при гистологическом исследовании – резко расширенные синусы, заполненные серповидными эритроцитами и эритрофагоцитоз купферовскими клетками. Может быть внутripеченочный холестаза, некроз гепатоцитов не типичен. Выздоровление происходит весьма часто.

- В тяжелых случаях острой секвестрации в печени у пациентов с СКБ **рекомендовано** обменное 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 [1,2,38,45,161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.7 Острая секвестрация в селезенке

- При развитии острой секвестрации в селезенке (ОСС) у пациентов с СКБ **рекомендовано** незамедлительное начало лечения, оно должно быть начато немедленно (ОСС может быть фатальным в течение первых часов), главное -

коррекция гиповолемии путем трансфузии эритроцитной массы [1,2,22,47,64–68,133,162–165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: После трансфузии эритроцитарной массы эритроциты «задержанные» селезенкой освобождаются, вместе с этим уменьшаются размеры селезенки и повышается Hb (причем в большинстве случаев выше, чем ожидается с учетом трансфузии). ОСС может повторяться, что зависит от дальнейшего лечения пациента: динамическое наблюдение, хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы, спленэктомия (тотальная) [1,2,22,47,64–68,133,162–166].

- Хронические (регулярные) трансфузии эритроцитной массы **рекомендуются** детям с СКБ до 2-летнего возраста [1,2,22,47,64–68,162,163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам СКБ в возрасте старше 2 лет при развитии тяжелого ОСС **рекомендуется** проведение спленэктомии [1,2,22,47,64–68,133,162–166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.8 Гематурия при СКБ

- При развитии у пациентов с СКБ гематурии, после исключения злокачественного заболевания почек [167], **рекомендованы** следующие мероприятия:
 - постельный режим,
 - контроль диуреза (выпито/выделено),
 - при существенной кровопотере – назначение препаратов железа или трансфузии эритроцитной массы [1,2,168,169],
 - возможна терапия вазопрессином и его аналогами (N01BA02 по АТХ классификации) и аминокaproновой кислотой** (6-8 г/сут в 4-6 приемов, для детей – в соответствии с возрастом согласно инструкции, позволяет купировать гематурию в течение 2-3 дней) [1,2,169]. Данная комбинация может приводить к тромбообразованию в сосудах почек, которое разрешается самостоятельно в течение 2-37 дней, поэтому ее назначение должно производиться с осторожностью.

— при длительном и жизни-угрожающем кровотечении из почки - хирургическое лечение: резекция кровотокающего сегмента или односторонняя нефрэктомия [1,2,168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.9 Ночной энурез при СКБ

- Если к 6 годам у пациентов с СКБ не удалось купировать ночной энурез, то провести определение степени насыщения кислородом гемоглобина в ночное время, **рекомендовать** дополнительную оксигенацию помещения [1,2,170,171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.10 Ведение беременности и родов при СКБ

- Пациентам (пациенткам) с СКБ, планирующим рождение ребенка, а также родителям ребенка с СКБ **рекомендовано** генетическое консультирование для определения риска рождения больного СКБ ребенка либо вероятности рождения еще одного больного СКБ ребенка в данной семье при последующих беременностях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При возникновении беременности пациенткам с СКБ необходимо раннее обращение к акушеру-гинекологу для проведения стандартного обследования с целью минимизировать обычные риски развития осложнений беременности. Вместе с тем, учитывая наличие СКБ, **рекомендовано** дополнительно провести следующее обследование [1,2,172]: электрофорез/ВЭЖХ Hb; обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин сыворотки) [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В случае неосложненного течения беременности у пациентки с СКБ **рекомендуется** воздержаться от трансфузионной терапии. В случае развития осложнений (преэклампсия, анемия с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л, учащение болевых эпизодов), а также начиная с 20 недели у пациенток с многоплодной беременностью

или с выкидышем или мертворожденными в предыдущей беременности **рекомендовано** начать регулярные трансфузии эритроцитарной массы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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 [1,2,172–175].

- **Не рекомендовано** прерывание беременности у пациентов с СКБ на сроке более 13 недель, т.к. сопряжено с большими рисками для женщины [1,2,176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Прерывание беременности у пациенток с СКБ возможно на сроке до 13 недель, обеспечив достаточное обезболивание [1,2,176]. На сроке более 13 недель прерывание беременности сопряжено с большими рисками для женщины.

Роды у пациенток с СКБ.

Сердечная функция может быть скомпрометирована хронической гипоксией и анемией у большинства пациенток.

- При необходимости операции Кесарева сечения перед операцией **рекомендовано** провести трансфузию эритроцитной массы (простую или замену) [1,2,172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В послеродовом периоде **рекомендована** заместительная трансфузия эритроцитной массы пациенткам с СКБ при большой кровопотери [1,2,172]. Часто в послеродовой период у женщин с СКБ осложняется венозной тромбозом, для ее профилактики также рекомендовано в ранние сроки расширять двигательную активность пациенток [1,2,172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Пациенту с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ при каждом посещении врача-гематолога выполнены общий (клинический) анализ крови развернутый, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня ретикулоцитов в крови, просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	С	5
2.	Пациенту с подозрением на СКБ или с верифицированной СКБ каждые 3-6 месяцев выполнен биохимический анализ крови общетерапевтический (общий билирубин, креатинин, мочевины, ЛДГ)	С	5
3.	Пациенту с подозрением на СКБ выполнены исследования для выявления аномального гемоглобина	С	5
4.	Пациенту с СКБ старше 2 лет ежегодно выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока или магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением или в режиме ангиографии	С	5
5.	Пациенту с подозрением на СКБ выполнено МРТ костной ткани или (при невозможности проведения МРТ) ультразвуковое исследование костей	С	5
6.	Пациенту с СКБ выполнен ежегодный осмотр врачом-офтальмологом и расширенное офтальмологическое обследование	С	5

Список литературы

1. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care. 2nd edition. 2010. 88 p.
2. The Management of Sickle Cell Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2002. 206 p.
3. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin M.T. Sickle-cell disease // *The Lancet*. 2010. Vol. 376, № 9757. P. 2018–2031.
4. Stuart M.J., Nagel R.L. Sickle-cell disease // *Lancet*. 2004. Vol. 364, № 9442. P. 1343–1360.
5. Steinberg M.H. In the clinic. Sickle cell disease // *Annals of internal medicine*. 2011. Vol. 155, № 5.
6. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н., Сметанина Н.С. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. М.: Практическая медицина, 2015. 448 p.
7. Costa F.F., Conran N. Sickle cell anemia: From basic science to clinical practice // *Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice*. Springer International Publishing, 2016. 1–435 p.
8. Serjeant G.R. One hundred years of sickle cell disease // *British Journal of Haematology*. 2010. Vol. 151, № 5. P. 425–429.
9. Malowany J.I., Butany J. Pathology of sickle cell disease // *Semin. Diagn. Pathol.* 2012. Vol. 29, № 1. P. 49–55.
10. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 386, № 9995. P. 743–800.
11. Naghavi M. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 385, № 9963. P. 117–171.
12. Fernandes A.P.P.C. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study // *J Pediatr (Rio J)*. 2010. Vol. 86, № 4. P. 279–284.
13. Scheinin L., Wetli C. V. Sudden death and sickle cell trait: Medicolegal considerations and implications // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2009. Vol. 30, № 2. P. 204–208.
14. Platt O.S. et al. Mortality in sickle cell disease — life expectancy and risk factors for early death // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330, № 23. P. 1639–1644.

15. Wierenga K.J., Hambleton I.R., Lewis N.A. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. // *Lancet* (London, England). 2001. Vol. 357, № 9257. P. 680–683.
16. Quinn C.T., Rogers Z.R., Buchanan G.R. Survival of children with sickle cell disease // *Blood*. 2004. Vol. 103, № 11. P. 4023–4027.
17. Serjeant G.R., Higgs D.R., Hambleton I.R. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2007. Vol. 356, № 6. P. 642–643.
18. Yanni E. et al. Trends in Pediatric Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1983-2002 // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154, № 4. P. 541–545.
19. Quinn C.T. et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 17. P. 3447–3452.
20. Makani J. et al. Mortality in Sickle Cell Anemia in Africa: A Prospective Cohort Study in Tanzania // *PLoS One* / ed. Schrijver I. 2011. Vol. 6, № 2. P. e14699.
21. Darbari D.S. et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients // *Am. J. Hematol.* 2006. Vol. 81, № 11. P. 858–863.
22. Khatib R., Rabah R., Sarnaik S.A. The spleen in the sickling disorders: An update // *Pediatric Radiology*. 2009. Vol. 39, № 1. P. 17–22.
23. Ohene-Frempong K. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors // *Blood*. 1998. Vol. 91, № 1. P. 288–294.
24. Leight L. et al. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. // *Circulation*. 1954. Vol. 10, № 5. P. 653–662.
25. Covitz W. et al. The heart in sickle cell anemia: The cooperative study of sickle cell disease (CSSCD) // *Chest*. American College of Chest Physicians, 1995. Vol. 108, № 5. P. 1214–1219.
26. Braden D.S., Covitz W., Milner P.F. Cardiovascular function during rest and exercise in patients with sickle-cell anemia and coexisting alpha thalassemia-2 // *Am. J. Hematol.* 1996. Vol. 52, № 2. P. 96–102.
27. Johnson C.S., Giorgio A.J. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. // *Arch. Intern. Med.* 1981. Vol. 141, № 7. P. 891–893.
28. Pegelow C.H. et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 102, № 2. P. 171–177.
29. Martin C.R. et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. // *J. Natl. Med. Assoc.* 1996. Vol. 88, № 7. P. 428–432.

30. Romero Mestre J.C. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? // *Clin. Auton. Res.* 1997. Vol. 7, № 3. P. 121–125.
31. Paul R.N. et al. Acute chest syndrome: Sickle cell disease // *European Journal of Haematology.* 2011. Vol. 87, № 3. P. 191–207.
32. Howard J. et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol. 169, № 4. P. 492–505.
33. Vichinsky E.P. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group.[Erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Sep 14;343(11):824] // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, № 25. P. 1855–1865.
34. Vichinsky E.P. et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Clinical presentation and course // *Blood.* 1997. Vol. 89, № 5. P. 1787–1792.
35. Vichinsky E. et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. // *Blood.* 1994. Vol. 83, № 11. P. 3107–3112.
36. Milner P.F., Brown M. Bone marrow infarction in sickle cell anemia: correlation with hematologic profiles. // *Blood.* 1982. Vol. 60, № 6. P. 1411–1419.
37. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1996. Vol. 10, № 6. P. 1289–1303.
38. Johnson C.S. et al. Liver involvement in sickle cell disease // *Med. (United States).* 1985. Vol. 64, № 5. P. 349–356.
39. Walker T.M., Hambleton I.R., Serjeant G.R. Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 136, № 1. P. 80–85.
40. Stewart West M. et al. Laboratory profile of sickle cell disease: A cross-sectional analysis // *J. Clin. Epidemiol.* 1992. Vol. 45, № 8. P. 893–909.
41. Passon R.G., Howard T.A., Zimmerman S.A. The effect of UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A) promotor polymorphisms on serum bilirubin levels and cholelithiasis in patients with sickle cell anemia // *Blood.* 1999. Vol. 94, № Supp. 1. P. 645a.
42. Nzeh D.A., Adedoyin M.A. Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia. // *Pediatr. Radiol.* 1989. Vol. 19, № 5. P. 290–292.
43. Lee S.P., Maher K., Nicholls J.F. Origin and fate of biliary sludge // *Gastroenterology.* 1988. Vol. 94, № 1. P. 170–176.
44. Al-Salem A.H., Qaisruddin S. The significance of biliary sludge in children with sickle cell disease // *Pediatr. Surg. Int.* 1998. Vol. 13, № 1. P. 14–16.
45. Serafini A.N. et al. Diagnostic Studies in Patients With Sickle Cell Anemia and Acute Abdominal Pain // *Arch. Intern. Med.* 1987. Vol. 147, № 6. P. 1061–1062.
46. Shao S.H., Orringer E.P. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult

- problem. // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90, № 11. P. 2048–2050.
47. Solanki D.L., Kletter G.G., Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 80, № 5. P. 985–990.
 48. Stadius van Eps L.W. et al. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. // *Lancet (London, England)*. 1970. Vol. 1, № 7644. P. 450–452.
 49. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease // *Archives of Internal Medicine*. 1990. Vol. 150, № 3. P. 501–504.
 50. Powars D.R. et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115, № 8. P. 614–620.
 51. Chrouser K.L. et al. Priapism in the United States: The changing role of sickle cell disease // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 201, № 4. P. 468–474.
 52. Almeida A., Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease // *British Journal of Haematology*. 2005. Vol. 129, № 4. P. 482–490.
 53. Aguilar C.M. et al. Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children’s hospital oakland hip evaluation scale - A modification of the harris hip score // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005. Vol. 86, № 7. P. 1369–1375.
 54. Worrall V.T., Butera V. Sickle-cell dactylitis. // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1976. Vol. 58, № 8. P. 1161–1163.
 55. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. 2011.
 56. Mousa S.A., Qari M.H. Diagnosis and management of sickle cell disorders // *Methods Mol. Biol.* 2010. Vol. 663. P. 291–307.
 57. Clarke G.M., Higgins T.N. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: Review and update // *Clinical Chemistry*. 2000. Vol. 46, № 8 II. P. 1284–1290.
 58. Garg D. et al. Studies on the hepatic and renal status of patients with sickle cell disease from western zone of Maharashtra, India // *Int. J. Res. Med. Sci. Medip Academy*, 2018. Vol. 6, № 4. P. 1224.
 59. Silva G.S. et al. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 21, № 1–2. P. 38–41.
 60. Valadi N. et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease // *Neurology*. 2006. Vol. 67, № 4. P. 572–574.
 61. Transcranial Doppler Scanning for Children with Sickle Cell Disease Standards and Guidance Second Edition. 2016.
 62. Seibert J.J. et al. Transcranial Doppler, MRA, and MRI as a screening examination for

- cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia: An 8-year study // *Pediatr. Radiol.* 1998. Vol. 28, № 3. P. 138–142.
63. Berdoukas V. et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age // *Am. J. Hematol.* 2013. Vol. 88, № 11.
 64. De Montalembert M. et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children // *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc., 2011. Vol. 86, № 1. P. 72–75.
 65. Brousse V., Makani J., Rees D.C. Management of sickle cell disease in the community // *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group, 2014. Vol. 348.
 66. Yawn B.P. et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2014. Vol. 312, № 10. P. 1033–1048.
 67. Amrolia P.J. et al. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease Part 1: current and future treatment options // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 120, № 5. P. 725–736.
 68. Lane P.A. et al. Health supervision for children with sickle cell disease // *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics, 2002. Vol. 109, № 3. P. 526–535.
 69. Rasel M., Mahboobi S.K. Transfusion Iron Overload // *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2021.
 70. Elagouz M. et al. Sickle cell disease and the eye: Old and new concepts // *Survey of Ophthalmology*. 2010. Vol. 55, № 4. P. 359–377.
 71. Charache S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332, № 20. P. 1317–1322.
 72. Steinberg M.H. et al. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia: Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment // *J. Am. Med. Assoc.* 2003. Vol. 289, № 13. P. 1645–1651.
 73. Platt O.S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2008. Vol. 358, № 13. P. 1362.
 74. Shilalukey K. et al. Counseling sexually active teenagers treated with potential human teratogens // *J. Adolesc. Heal.* 1997. Vol. 21, № 3. P. 143–146.
 75. Diav-Citrin O. et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. // *Am. J. Hematol.* 1999. Vol. 60, № 2. P. 148–150.
 76. Byrd D.C., Pitts S.R., Alexander C.K. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia // *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc., 1999. Vol. 19, № 12. P. 1459–1462.

77. Manchikanti A. et al. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2007. № 2.
78. Davis B.A. et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion // *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 176, № 2. P. 192–209.
79. Chou S.T. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2013. Vol. 2013. P. 439–446.
80. Gyang E. et al. Effect of chronic red cell transfusion therapy on vasculopathies and silent infarcts in patients with sickle cell disease // *American Journal of Hematology*. 2011. Vol. 86, № 1. P. 104–106.
81. Mirre E. et al. Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease // *Eur. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2010. Vol. 84, № 3. P. 259–265.
82. Adams R.J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339, № 1. P. 5–11.
83. Quirolo K. How do i transfuse patients with sickle cell disease? // *Transfusion*. 2010. Vol. 50, № 9. P. 1881–1886.
84. Win N. et al. Use of intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone in hyperhaemolysis syndrome in sickle cell disease // *Hematology*. Hematology, 2004. Vol. 9, № 5–6. P. 433–436.
85. Федорова Д.В., Сметанина Н.С. Синдром гипергемолиза (обзор литературы) // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013. Vol. 12, № 4. P. 5–12.
86. Win N. et al. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review // *Transfusion*. Transfusion, 2008. Vol. 48, № 6. P. 1231–1238.
87. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. Vol. 1. P. 51–59.
88. Walters M.C. et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335, № 6. P. 369–376.
89. Hsieh M.M. et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Sickle Cell Disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, № 24. P. 2309–2317.
90. Cappelli B. et al. Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Thalassemia) // *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* / ed. Carreras

- E. et al. Springer, 2019. P. 595–603.
91. Olowoyeye A., Okwundu C.I. Gene therapy for sickle cell disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2014. Vol. 2014, № 10.
 92. Oringanje C., Nemecek E., Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 5.
 93. Vichinsky E.P. et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 1995. Vol. 333, № 4. P. 206–214.
 94. Roberts-Harewood M., Nokes T.J.C., Taylor P.C. Adenotonsilectomy in sickle cell disease: is routine transfusion necessary? // *Br. J. Haematol.* 1997. Vol. 97, № Suppl. 1. P. 75.
 95. Haberkern C.M. et al. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: Perioperative outcome of 364 cases from the national preoperative transfusion study // *Blood*. 1997. Vol. 89, № 5. P. 1533–1542.
 96. Hatley R.M. et al. Laparoscopic cholecystectomy in children with sickle cell disease. // *Am. Surg.* 1995. Vol. 61, № 2. P. 169–171.
 97. Rogers Z.R. Management of fever in sickle cell disease [Electronic resource]. 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-fever-in-sickle-cell-disease> (accessed: 12.08.2021).
 98. Ochocinski D. et al. Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review // *Front. Pediatr.* Frontiers Media SA, 2020. Vol. 8. P. 38.
 99. Lionnet F. et al. Guidelines for management of adult sickle cell disease // *Rev. Med. Interne.* Elsevier Masson SAS, 2009. Vol. 30, № SUPPL. 3.
 100. Bundy D.G. et al. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease // *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics, 2010. Vol. 125, № 2. P. 234–243.
 101. Ellison A.M. et al. Pneumococcal bacteremia in a vaccinated pediatric sickle cell disease population // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012. Vol. 31, № 5. P. 534–536.
 102. Wong W.Y., Overturf G.D., Powars D.R. Infection caused by streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: Epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination // *Clin. Infect. Dis.* 1992. Vol. 14, № 5. P. 1124–1136.
 103. Strouse J.J. et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 18. P. 3431–3434.
 104. Pearson H.A. Sickle Cell Anemia and Severe Infections Due to Encapsulated Bacteria // *J. Infect. Dis.* Oxford University Press (OUP), 1977. Vol. 136, № Supplement 1. P. S25–S30.

105. Wong W.Y. et al. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: A thirty year epidemiologic experience // *Am. J. Hematol.* 1992. Vol. 39, № 3. P. 176–182.
106. Slavov S.N. et al. Human parvovirus B19: General considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions // *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* 2011. Vol. 62, № 3. P. 247–262.
107. Mccavit T.L., Gilbert M., Buchanan G.R. Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: A survey of sickle cell disease experts // *Pediatr. Blood Cancer.* 2013. Vol. 60, № 6. P. 935–939.
108. Hirst C., Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009. № 4.
109. McCavit T.L. et al. Increase in invasive streptococcus pneumoniae infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158, № 3. P. 505–507.
110. Hyacinth H.I., Gee B.E., Hibbert J.M. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. // *Nutr. Metab. Insights.* 2010. Vol. 3. P. 57–67.
111. Claster S. et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies // *Am. J. Hematol.* 2009. Vol. 84, № 6. P. 344–348.
112. Kawchak D.A. et al. Adequacy of Dietary Intake Declines with Age in Children with Sickle Cell Disease // *J. Am. Diet. Assoc.* 2007. Vol. 107, № 5. P. 843–848.
113. van der Dijs F.P. et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. // *Am. J. Hematol.* 1998. Vol. 59, № 3. P. 192–198.
114. Kennedy T.S. et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001. Vol. 23, № 3. P. 165–169.
115. Dixit R. et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease // *Cochrane database Syst. Rev. Cochrane Database Syst Rev,* 2018. Vol. 3, № 3.
116. Soe H.H.K. et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease // *Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley and Sons Ltd,* 2020. Vol. 2020, № 5.
117. Ross A.C. et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know // *J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society,* 2011. Vol. 96, № 1. P. 53.
118. Olujohungbe A., Burnett A.L. How I manage priapism due to sickle cell disease // *British Journal of Haematology.* 2013. Vol. 160, № 6. P. 754–765.
119. DeBaun M.R. et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: Low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure // *Blood.* 2012. Vol. 119, № 16. P. 3684–3690.

120. Roach E.S. Stroke in children // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2000. Vol. 2, № 4. P. 295–303.
121. Powars D.R. Management Of Cerebral Vasculopathy In Children With Sickle Cell Anaemia // *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 108, № 4. P. 666–678.
122. Pavlakis S.G. et al. Neurologic complications of sickle cell disease. // *Adv. Pediatr.* 1989. Vol. 36. P. 247–276.
123. Kutlar A. et al. The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. // *Hemoglobin.* 2001. Vol. 25, № 2. P. 213–217.
124. Zimmerman S.A., Ware R.E. Inherited DNA mutations contributing to thrombotic complications in patients with sickle cell disease // *Am. J. Hematol.* 1998. Vol. 59, № 4. P. 267–272.
125. Nsiri B. et al. Antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants, anticardiolipin and antiphospholipid isotypes in patients with sickle cell disease. // *Hematol. Cell Ther.* 1998. Vol. 40, № 3. P. 107–112.
126. Roberts M.Z. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study // *J. Thromb. Thrombolysis.* *J Thromb Thrombolysis*, 2018. Vol. 45, № 4. P. 512–515.
127. Евтушенко С.К. Инсульты у детей как актуальная проблема в современной педиатрической ангионеврологии // *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.* 2010. Vol. 1. P. 66–72.
128. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333, № 24. P. 1581–1588.
129. Kahn S.R. 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.* American College of Chest Physicians, 2012. Vol. 141, № 2 SUPPL. P. e195S-e226S.
130. Naik R.P., Streiff M.B., Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: What the anticoagulation expert needs to know // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2013. Vol. 35, № 3. P. 352–358.
131. Strouse J.J., Lanzkron S., Urrutia V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease // *Expert Rev. Hematol.* *Expert Rev Hematol*, 2011. Vol. 4, № 6. P. 597–606.
132. Furie K.L. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart

- association/american stroke association // *Stroke*. *Stroke*, 2011. Vol. 42, № 1. P. 227–276.
133. Brousse V. et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: Cohort study of 190 paediatric patients // *Br. J. Haematol.* *Br J Haematol*, 2012. Vol. 156, № 5. P. 643–648.
134. Sickle cell acute painful episode. Management of an acute painful sickle cell episode in hospital. NICE clinical guideline. 2012. 179 p.
135. Ballas S.K. et al. Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: Effects on hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home // *J. Pain Symptom Manage.* 2010. Vol. 40, № 6. P. 870–882.
136. Glassberg J. Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. // *Emergency medicine practice.* 2011. Vol. 13, № 8.
137. Anie K.A., Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. // *Cochrane database Syst. Rev.* 2012. № 2. P. CD001916.
138. Smith W.R. et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease // *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians, 2008. Vol. 148, № 2. P. 94–101.
139. Rees D.C. et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease // *British Journal of Haematology.* 2003. Vol. 120, № 5. P. 744–752.
140. Ballas S.K. Treatment of pain in adults with sickle cell disease // *Am. J. Hematol.* 1990. Vol. 34. P. 49.
141. Elander J. 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.* Elsevier Inc., 2004. Vol. 27, № 2. P. 156–169.
142. Solomon L.R. Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: An educational void // *Blood.* 2008. Vol. 111, № 3. P. 997–1003.
143. Darbari D.S. et al. Pharmacogenetics of morphine: Potential implications in sickle cell disease // *American Journal of Hematology.* 2008. Vol. 83, № 3. P. 233–236.
144. Sutton M. et al. Resolving conflicts: misconceptions and myths in the care of the patient with sickle cell disease. // *Mt. Sinai J. Med.* 1999. Vol. 66, № 4. P. 282–285.
145. Tamayo-Sarver J.H. et al. Racial and Ethnic Disparities in Emergency Department Analgesic Prescription // *Am. J. Public Health.* American Public Health Association Inc., 2003. Vol. 93, № 12. P. 2067–2073.
146. Geller A.K., O'Connor M.K. The sickle cell crisis: A dilemma in pain relief // *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd, 2008. Vol. 83, № 3. P. 320–323.
147. Pletcher M.J. et al. Trends in opioid prescribing by race/ethnicity for patients seeking care in US emergency departments // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2008. Vol. 299, № 1. P. 70–78.

148. Zempsky W.T. Treatment of sickle cell pain: Fostering trust and justice // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2009. Vol. 302, № 22. P. 2479–2480.
149. Ware M.A. et al. Day-care management of sickle cell painful crisis in Jamaica: A model applicable elsewhere? // Br. J. Haematol. 1999. Vol. 104, № 1. P. 93–96.
150. Benjamin L.J., Swinson G.I., Nagel R.L. Sickle cell anemia day hospital: An approach for the management of uncomplicated painful crises // Blood. 2000. Vol. 95, № 4. P. 1130–1137.
151. Wright J. et al. Day case management of sickle pain: 3 years experience in a UK sickle cell unit // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 126, № 6. P. 878–880.
152. Frei-Jones M.J. et al. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: emergency department management and pain assessment // J. Pediatr. 2008. Vol. 152. P. 281.
153. Brookoff D., Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain // Ann. Intern. Med. 1992. Vol. 116, № 5. P. 364–368.
154. Lynch M.E. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain // Pain Research and Management. Hindawi Limited, 2005. Vol. 10, № 3. P. 133–144.
155. Mangla A., Hamad H. Pure Red Cell Aplasia // StatPearls. StatPearls Publishing, 2021.
156. Gladwin M.T., Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease // J. Am. Coll. Cardiol. NIH Public Access, 2012. Vol. 59, № 13. P. 1123–1133.
157. Gordeuk V.R. et al. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency // Am. J. Hematol. Am J Hematol, 2008. Vol. 83, № 1. P. 15–18.
158. Dessap A.M. et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 177, № 6. P. 646–653.
159. Miller S.T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease // Blood. 2011. Vol. 117, № 20. P. 5297–5305.
160. Morris C., Vichinsky E., Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: is it accurate enough? // Ann. Emerg. Med. 1999. Vol. 34, № 1. P. 64–69.
161. Lee E.S.H., Chu P.C.M. Reverse sequestration in a case of sickle crisis // Postgrad. Med. J. BMJ Publishing Group, 1996. Vol. 72, № 850. P. 487–488.
162. Pappo A., Buchanan G.R. Acute splenic sequestration in a 2-month-old infant with sickle cell anemia. // Pediatrics. 1989. Vol. 84, № 3. P. 578–579.
163. Orringer E.P. et al. Case report: Splenic infarction and acute splenic sequestration in adults

- with hemoglobin SC disease // *Am. J. Med. Sci.* 1991. Vol. 302, № 6. P. 374–379.
164. Rao S., Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1985. Vol. 7, № 3. P. 298–301.
165. Grover R., Wethers D.L. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. // *J. Assoc. Acad. Minor. Phys.* 1990. Vol. 1, № 3. P. 67–70.
166. Wright J.G. et al. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. // *J. Pediatr.* 1999. Vol. 134, № 3. P. 304–309.
167. Baron B.W., Mick R., Baron J.M. Hematuria in sickle cell anemia - not always benign: Evidence for excess frequency of sickle cell anemia in african americans with renal cell carcinoma // *Acta Haematol.* 1994. Vol. 92, № 3. P. 119–122.
168. McInnes B.K. The management of hematuria associated with sickle hemoglobinopathies. // *J. Urol.* 1980. Vol. 124, № 2. P. 171–174.
169. Black W.D., Hatch F.E., Acchiardo S. Aminocaproic acid in prolonged hematuria of patients with sickle cell anemia. // *Arch. Intern. Med.* 1976. Vol. 136, № 6. P. 678–681.
170. Readett D.R.J., Morris J., Serjeant G.R. Determinants of nocturnal enuresis in homozygous sickle cell disease // *Arch. Dis. Child.* 1990. Vol. 65, № 6. P. 615–618.
171. Brooks L.J., Topol H.I. Enuresis in children with sleep apnea // *J. Pediatr.* Mosby Inc., 2003. Vol. 142, № 5. P. 515–518.
172. Koshy M. et al. Management of sickle cell anemia and pregnancy // *J. Clin. Apher.* 1991. Vol. 6, № 4. P. 230–233.
173. Koshy M. et al. Prophylactic Red-Cell Transfusions in Pregnant Patients with Sickle Cell Disease // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319, № 22. P. 1447–1452.
174. Tuck S.M. et al. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 1987. Vol. 94, № 2. P. 121–125.
175. Morrison J.C. et al. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease // *J. Clin. Apher.* 1991. Vol. 6, № 4. P. 224–229.
176. Christin-Maitre S., Bouchard P., Spitz I.M. Medical termination of pregnancy // *New England Journal of Medicine.* 2000. Vol. 342, № 13. P. 946–956.
177. Wong D. et al. Whaley and Wong's Nursing Care of Infants and Children, ed. 6. St. Louis, Mosby, 1999. 1153 p.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Сметанина Наталия Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, член

Национального общества детских гематологов и онкологов, член Национального гематологического общества, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо

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

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

Стефанов Дмитрий Николаевич – член Российского общества онкогематологов

Конфликт интересов

Сметанина Наталия Сергеевна – лектор, ООО «Новартис Фарма»

Спиридонова Елена Александровна – конфликт интересов отсутствует

Цветаева Нина Валентиновна – конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-гематолог
2. Врач-педиатр
3. Врач-терапевт
4. Врач общей практики
5. Врач-акушер-гинеколог
6. Врач-хирург
7. Врач-оториноларинголог
8. Врач-офтальмолог
9. Врач-анестезиолог-реаниматолог
10. Врач-трансфузиолог

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

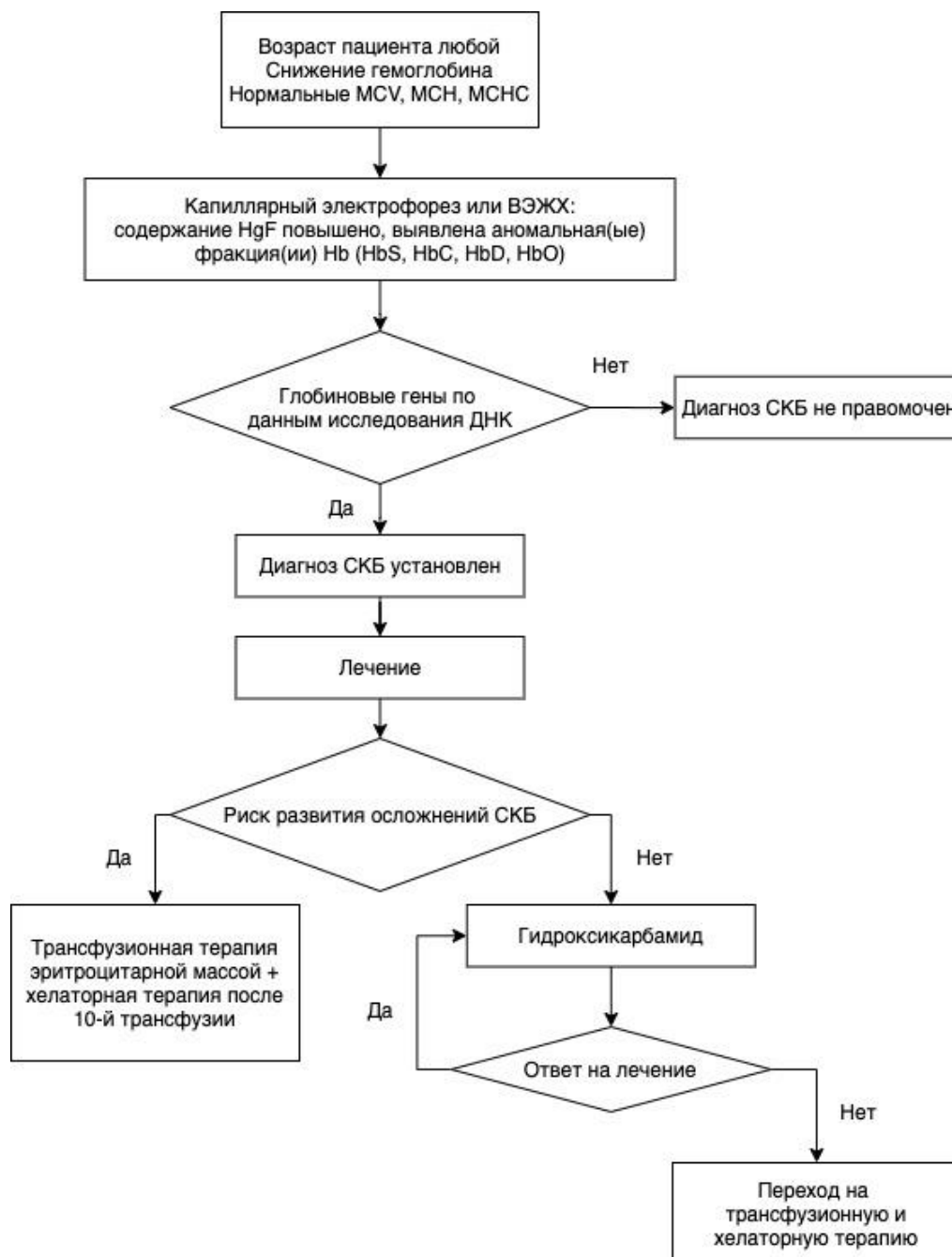
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Нет

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

При повышении температуры обязательно обратитесь к врачу сразу!

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

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

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

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала для самооценки интенсивности боли для детей

Название на русском языке: «Шкала самооценки интенсивности боли для детей»

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Wong D. et al. Whaley and Wong's Nursing Care of Infants and Children, ed. 6. St. Louis, Mosby, 1999. 1153 p. [177]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли

Содержание, ключ (интерпретация):

