

В.А. Кувшинников¹, В.И. Захаревич²**ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СФЕРОЦИТАРНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА У ДЕТЕЙ**УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»²

Представлены современные данные о патофизиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике, дифференциальной диагностике и современных методах лечения наследственного сфероцитоза у детей. Единственным патогенетическим методом лечения наследственного сфероцитоза является спленэктомия, которая предотвращает разрушение эритроцитов и увеличивает их продолжительность жизни, хотя не влияет на врожденный генетический дефект, являющийся причиной синтеза аномальных мембранных белков. Представлены возможные осложнения предспленэктомического этапа, в том числе гемолитической и апластической кризисы, а также особенности спленэктомии и постспленэктомического ведения пациентов. Обсуждены ключевые принципы ведения постспленэктомического этапа с акцентом на важность профилактики и лечения постспленэктомических инфекций, чаще всего вызываемых инкапсулированными микроорганизмами. Эти инфекции могут протекать фульминантно и приводить к высокой летальности, а потому требуют немедленной адекватной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: диагностика, лечение, сфероцитоз, спленэктомия.

V.A.Kuvshinnikov, V.I.Zakharevich

DIAGNOSTICS AND MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN CHILDREN

The paper covers the up-to-date data concerning the pathophysiology, epidemiology, presentation, diagnostic approaches, differential diagnosis and current treatment modalities of the hereditary spherocytosis in children. The only pathogenetic treatment option is splenectomy, which prevents erythrocytes destruction and prolongs their lifespan, though it does not correct the intrinsic genetic defect that causes defects in membrane proteins. The paper studies possible complications of presplenectomy stage including hemolytic and aplastic crises, splenectomy peculiarities and postsplenectomy care. The main principles of follow-up care are presented in the paper with accent made on the importance of prevention and treatment of postsplenectomy infections caused by encapsulated microorganisms. These infections can be fulminant and life-threatening therefore require prompt emergent antibacterial therapy.

Key words: hereditary spherocytosis, hemolysis, anemia, splenectomy, postsplenectomy care

Наследственный сфероцитоз (НС) - мембранопатия, семейная гемолитическая анемия (ГА) Минковского-Шоффара – код Д 58.0 по МКБ 10 – ГА, возникающая вследствие разрушения эритроцитов в результате дефекта мембраны. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Ген локализован на коротком плече 8-й хромосомы, однако в 25% встречаются и спонтанные случаи заболевания, объясняемые мутацией (1-7).

Эпидемиология. Среди славянского населения встречается в 2,2 случаев на 10000 населения.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит генетически обусловленная аномалия структуры мембраны эритроцитов, в частности, дефицит структурных белков мембраны анкирина и спектрина, либо нарушение их функциональных свойств, что приводит к проникновению в клетку ионов натрия, воды и потере АТФ. Такие эритроциты приобретают сферичность и теряют способность изменять свою форму при прохождении по кровотоку. Поэтому, в силу пониженной осмотической и механической резистентности подвергаются усиленному разрушению в селезенке (внутриклеточный, внесосудистый гемолиз), вследствие чего развивается анемия, гемолитическая желтуха и гиперплазия селезенки. Заболевание может проявляться в любом возрасте, начи-

ная с периода новорожденности.

Клиническая картина. По клиническому течению выделяют лёгкую форму НС (уровень гемоглобина может снижаться до 110 г/л), при этой форме общее состояние не страдает, рост и физическое развитие ребёнка не нарушено; среднетяжёлую (уровень гемоглобина в пределах 80-110 г/л), с некоторыми маловыраженными признаками задержки роста и физического развития; и тяжёлую (уровень гемоглобина ниже 80 г/л); при этой форме болезнь сопровождается значительной задержкой роста и физического развития ребёнка (7).

Для НС характерна триада симптомов: 1) желтуха (без обесцвечивания кала); 2) анемия с выраженным ретикулоцитозом, 3) спленомегалия. Эти проявления заболевания могут выявиться как в периоде новорожденности, так и в старшем школьном возрасте. Установлено, что чем раньше появилась эта гемолитическая триада, тем тяжелее протекает НС.

У ряда детей первыми жалобами являются указания родителей на повышенную утомляемость ребёнка, бледность, снижение аппетита. Более старшие дети жалуются на головную боль, головокружения. Одни дети более бледны, чем желтушны, другие – более желтушны, чем бледны. При длительном течении болезни может сформироваться башенный череп. Ряд авторов относят этот

Таблица 1. Классификация наследственного сфероцитоза (Bolton-Maggs P.H.B., 2004)

Показатели	Степень тяжести наследственного сфероцитоза		
	легкая	средней тяжести	тяжелая
Гемоглобин (г/л)	110-150	80-120	60-80
Ретикулоциты (0/00)	30-60	> 60	> 100
Билирубин (мкмоль/л)	30-60	> 60	> 90
Спленэктомия	Обычно не требуется	Показана в школьном возрасте, обычно до пубертата	Необходима; – отложить до 6 лет, если возможно

симптом при НС к генетическим стигмам, к которым можно присовокупить нередко отмечающееся у таких детей высокое готическое небо, западение переносицы, аномалии зубов, гетерохромию радужной оболочки глаз, аномалии ушных раковин, микрофтальмию, синдактилию, полидактилию. Чаще, чем в популяции, у детей с НС отмечают и врожденные пороки сердца (обычно дефект межжелудочковой перегородки).

Тяжесть состояния больного зависит от степени нарушения общего состояния, темпов снижения гемоглобина (вплоть до анемической комы), степени гипербилирубинемии (энцефалопатия) и т.д. В качестве осложнения следует упомянуть поражение печени (вплоть до развития билиарного цирроза), чаще всего - на фоне наложения вирусного гепатита, и высокий риск развития желчнокаменной болезни.

В течение заболевания периодически наблюдаются обострения в виде гемолитического и апластического кризов. Гемолитический криз (усиление гемолиза) развивается после, или на фоне интеркуррентных, инфекционных заболеваний, травм, физических или психических перегрузок, или после приема некоторых лекарств. Проявлением его чаще всего являются лихорадка, слабость, усиление желтухи, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение и болезненность селезенки. В крови выявляется снижение гемоглобина, возрастание ретикулоцитоза, лейкоцитоз со сдвигом влево. Новорожденные с тяжелой гипербилирубинемией, вызванной НС, представляют группу высокого риска по развитию ядерной желтухи, и такие дети должны получать фототерапию и/или заменное переливание крови при наличии клинических показаний.

Апластический криз вызывается чаще всего парвовирусом В19 – респираторной инфекцией с повышением температуры тела, летучими болями в суставах и эритемой на коже. Вирус поражает эритробласты костного мозга. Клинически криз проявляется резким нарастанием анемии с признаками гемической гипоксии (головная боль, слабость, вялость, утомляемость, тахикардия и тахипноэ). Если не предпринимать адекватных лечебных мероприятий, то может развиться анемическая кома и острая сердечная недостаточность по левожелудочковому типу. В крови, кроме быстро нарастающей анемии, выявляется ретикулоцитопения. Обычно этот вид криза протекает нетяжело и длится не более 2 недель. Однако, иногда из-за стремительного нарастания тяжести состояния необходима трансфузия эритроцитарной массы.

Некоторые авторы выделяют ещё и арегенера-

торный или гипорегенераторный криз при ГА, который протекает легче, чем апластический, и связан с истощением гемопозитических факторов на фоне компенсаторного усиления эритропоэза из-за постоянного гемолиза – фолиевой кислоты, витаминов В2, В6, В12, Е и др. При этом кризе также снижается количество ретикулоцитов, обычно высокое при НС, и снижается содержание гемоглобина в крови.

Диагностика. Заболевание распознается на основании клинической картины, включающей классическую триаду (гемолитическая анемия, желтуха и спленомегалия), и результатов исследования крови: снижение Нв, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, нарушение осмотической стойкости эритроцитов (минимальная осмотическая резистентность понижена (0,7 - 0,6 % при норме 0,44 - 0,48 % NaCl), максимальная повышена (0,3 - 0,25 % при норме 0,36 - 0,4 % NaCl). При исследовании осмотической резистентности эритроцитов по Dacie выявляется усиление гемолиза и сферичности после инкубации эритроцитов в течение 24 часов. Применяется и аутогемолитический тест: так, если после инкубации крови здорового человека в стерильных условиях при 37 градусах в течение 48 часов гемолизируется до 5% эритроцитов, то при НС – 15-45%. Кроме того, для больных с НС характерно уменьшение диаметра эритроцитов менее 6.4 мкм (диаметр нормальных эритроцитов 7,2 – 7,9 мкм) и смещение эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса влево. В настоящее время разработан высокочувствительный тест (ЕМА) – эозин-5-малеимид связывается с белками цитоскелета эритроцита и при проточной цитометрии констатируется его снижение, чувствительность метода – 89-96%, специфичность – 94-99%. В крови – увеличение непрямого билирубина.

Дифференциальный диагноз НС следует проводить с другими наследственными ГА, прежде всего с мембранопатиями. Наследственный эллиптоцитоз характеризуется наличием в крови от 25% до 90% эллиптоцитов. Для наследственного пиропойкилоцитоза характерна проба с нагреванием крови: при нагревании её до 43 -46°C резко увеличивается анизоцитоз, пойкилоцитоз и фрагментация эритроцитов (у здоровых людей наблюдается только при 49°C). Наследственный стоматоцитоз характеризуется наличием в периферической крови 10 – 50% стоматоцитов (в центре эритроцита отмечается неокрашенный участок в виде открытого рта). При наследственном акантоцитозе (абеталипопротеинемии) в периферической крови находят от 15 -20 до 70 -80% акантоцитов (эритроцитов зубчатой формы – шиповид-

ных). При наследственной ГА, обусловленной дефицитом активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, в периферической крови выявляются мишеневидные эритроциты, а в косном мозге, селезёнке и других органах – «пенистые клетки», гистиоциты «морской синевы». При наследственной ГА, обусловленной увеличением в мембране эритроцитов фосфатидилохолина (лецитина), в периферической крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, единичные сфероциты, стоматоциты и мишеневидные эритроциты (6).

Необходимо также провести дифференциальный диагноз с другими наследственными (ферментопатиями, гемоглинопатиями) и приобретенными ГА. В пользу НС свидетельствует наследуемость анемии, а гемолитический её характер подтверждают желтуха, спленомегалия, увеличение в крови содержания непрямого билирубина, а также высокий ретикулоцитоз и изменённая резистентность эритроцитов. В отличие от дефицита Г-6-ФДГ активность фермента в эритроцитах больного НС не изменена. В отличие от серповидноклеточной анемии – нет феномена серповидности эритроцитов, а в отличие от талассемии – нет мишеневидных эритроцитов. Помогает в дифференциальном диагнозе также и электрофорез гемоглобина при них – обнаружение патологических гемоглинов. В случае приобретенных ГА отсутствует фактор наследования, и для них характерна положительная проба Кумбса, так как большинство приобретенных ГА – иммунные.

Прогноз. При правильном и своевременном лечении считается благоприятным.

Лечение. В настоящее время не существует методов коррекции генетических дефектов, лежащих в основе НС. С практической точки зрения лечение НС разделяют на предспленэктомическую стадию, спленэктомия и терапию осложнений, в том числе и осложнений спленэктомии (7).

Предспленэктомическая, или консервативная стадия лечения представляет собой, в основном, симптоматическую терапию. В ней можно выделить режим и диету, мероприятия по купированию кризов и их профилактику, патогенетическую терапию и лечение осложнений.

На амбулаторно-поликлиническом этапе (вне криза) лечебные мероприятия включают: 1) двигательный режим: показаны ЛФК, занятия физкультурой в специальной группе, утренняя зарядка, достаточно е пребывание на свежем воздухе. Противопоказаны большие физические нагрузки и резкие движения, тряска, ношение тяжестей, занятия спортом; 2) диета - стол 5 по Певзнеру. 3) важнейшим средством патогенетической терапии НС является постоянный приём фолиевой кислоты, она необходима для компенсации эритропоэза в условиях постоянного гемолиза и назначается для предотвращения мегалобластных кризов – по 2,5 мг в сутки на протяжении первых 5 лет жизни детям с лёгким и среднетяжёлым течением НС, и 5 мг более старшим детям; после достижения возраста 6 лет решается вопрос о целесообразности спленэктомии; при тяжёлом течении болезни спленэктомия приходится проводить и в более раннем возрасте. Кроме того, этим больным по показаниям, назначают: 4) при нарушении функции печени - гепатопротекторы и мембраностабилизирующие средства: эссенцикапс, хофитол, урсодеооксихолевая кислота, адеметионин, силибинин, витамины E, B₂,

B₅, B₆, B₁₅. 5) учитывая склонность к желчнокаменной болезни и холестазу - мисклерон, холестирамин, желчегонные, особенно гидрохолеретики (салицилат натрия, минеральные воды, препараты валерианы), 6) фитотерапию.

Лечение ребёнка в периоде гемолитического криза всегда проводится в стационаре и должно быть направлено прежде всего на купирование анемического синдрома, синдрома билирубиновой интоксикации и профилактики осложнений.

Показаниями к госпитализации в стационар являются: тяжёлый гемолитический или апластический криз; декомпенсированное состояние вне криза (снижение гемоглобина ниже 70 г/л)

В стационаре назначают строгий постельный режим на весь острый период.

Диета – стол №5 (печёночный) по Певзнеру. Обязательно включают в рацион продукты, обладающие липотропным (творог, отварное нежирное мясо, рыба, гречневая каша) и холекинетическим действием (растительное масло, яйца, мёд). Назначают обильное питьё, - 5% глюкозу, минеральные воды («Фрост», «Минская – 4», «Любания»).

Обязателен приём фолиевой кислоты в возрастных дозах. Назначается лечение интеркуррентного заболевания, приведшего к кризу, или отмена препарата, приведшего к кризу.

Условным показанием к проведению заместительной терапии является наличие у больного тяжёлой гемолитической анемии, при которой уровень гемоглобина снижен до 60-70 г/л и менее. Однако, следует иметь в виду, что вопрос о необходимости переливания эритроцитарной массы решается, в основном, не по уровню гемоглобина в крови, а по его переносимости, то есть показания для гемотрансфузии являются клиническими и индивидуальными, так как индивидуальная чувствительность к гемической гипоксии очень варьирует. Это хорошо заметно на пациентах с ГА, которые «привыкают» к низким уровням гемоглобина и могут неплохо их переносить. Известна закономерность: организм чувствителен не к пониженному уровню гемоглобина в крови, а к темпам его снижения. Для гемотрансфузии желательнее использовать относительно свежую эритроцитарную массу (срок хранения менее 1 недели) - «отмытые» (очищенные от лейкоцитов) эритроциты – ЭМОЛТ – в дозе 5-10 мл/кг массы больного. После гемотрансфузии ребёнку проводят термометрию (через 1, 2 и 3 часа после завершения трансфузии), выполняется анализ мочи. Уровень гемоглобина контролируется до и после трансфузии. При улучшении состояния больного, повышении уровня гемоглобина до 90 г/л дальнейшая гемотрансфузионная терапия не проводится.

При тяжёлом течении кризов проводится профилактика ДВС – синдрома: 1) гепарин в дозе 25 ЕД/кг в час путём непрерывной инфузии, 2) дипиридамол в дозе до 4-6 мг/кг/сут., 3) по показаниям при снижении уровня антитромбина - свежезамороженная плазма 10 мл/кг веса больного.

Учитывая, что причиной апластического криза чаще всего является инфекция, помимо заместительной терапии эритроцитарной массой, при хронических формах парвовирусной инфекции и при длительной аплазии эритропоэза эффективен внутривенный иммуноглобулин в дозе 1-3 г/кг за 3-5 дней. Назначается также

Клинический обзор

витамин В12 внутримышечно в дозе 100-200 мкг/кг до появления ретикулоцитоза, витамин В6 внутримышечно в возрастной лечебной дозе, фолиевая кислота 0,001-0,005 x 3 раза в день внутрь. По мере появления ретикулоцитоза дальнейшее стимулирование кроветворения не проводится.

После гемолитического криза ребенок должен получать: 1) 5 стол по Певзнеру, 2) комплекс витаминов-антиоксидантов А, Е, С, а также В₂ и В₆ в возрастной дозировке, 3) желчегонные (гидрохолеретики и растительного происхождения), 4) при нарушении функции печени - гепатопротекторы, 5) режим дня должен предусматривать ограничение больших физических нагрузок.

Вторым этапом лечения НС является спленэктомия, резко улучшающая течение заболевания. Хотя сфероцитоз и снижение осмотической резистентности эритроцитов после спленэктомии сохраняются, длительность жизни эритроцитов значительно возрастает, так как удалено место разрушения эритроцитов. Операцию лучше проводить в плановом порядке – вне криза, в период компенсации гемолиза; оптимальным считается возраст старше 6 лет, однако, по показаниям при тяжелом гемолитическом процессе спленэктомия может выполняться даже у детей раннего возраста.

Абсолютным показанием к спленэктомии является тяжёлое течение заболевания с гемолитическими кризами или перенесенный апластический криз, развитие желчнокаменной болезни, выраженная постоянная или возникающая во время кризов анемия, требующая заместительных трансфузий эритроцитарной массы, значительная гипербилирубинемия даже без анемии, синдром гиперспленизма (наличие, помимо анемии, ещё и тромбоцитопении и нейтропении с инфекционными осложнениями). Спленэктомия показана и в случаях НС средней тяжести при наличии задержки роста, анемии и наличии камней в желчном пузыре (6-9). Положительный эффект спленэктомии отмечается в первые дни после операции – значительно улучшается самочувствие детей, исчезает желтушность и бледность кожных покровов. После операции у большинства больных гемолитические кризы не повторяются, ребёнок навёрстывает отставание в физическом развитии. Содержание гемоглобина и эритроцитов значительно повышается уже в первые часы после операции. На 7-12 день возникает послеоперационный тромбоцитоз, который редко требует коррекции у детей. При появлении в коагулограмме признаков гиперкоагуляции назначаются дезагреганты дипиридамол 2-3 мг/кг в сутки). Спленэктомия может оказаться неэффективной вследствие наличия добавочной селезёнки, непреднамеренной аутотрансплантации ткани селезёнки в брюшину во время операции. Отсутствие телец Говелла-Джолли в крови может указывать на наличие функциональной активности селезёнки. Неэффективной оказывается спленэктомия и в редких аутосомно-рецессивных вариантах НС (9). Одновременно со спленэктомией выполнение холецистэктомии у пациентов с билирубиновыми камнями может предотвратить возможные осложнения в будущем и необходимость повторных оперативных вмешательств. В последнее время появился новый подход - проведение частичной спленэктомии для сохранения иммунологических функций селезёнки, однако в последующем может потребоваться повторное хирургическое вмешательство

вследствие рецидива гематологических проблем или симптоматического холелитиаза (10,11).

При лёгком течении НС спленэктомия не проводится.

Грозным осложнением после спленэктомии является повышенная склонность к инфекционным заболеваниям, особенно в течение первого года после операции. Наибольшую опасность представляют инкапсулированные микроорганизмы - пневмококк, менингококк и гемофильная инфекция (1-3,6,7). Заболевания, вызываемые этими возбудителями, протекают у спленэктомизированных детей генерализованно, молниеносно. Летальность от сепсиса, вызываемого этими микроорганизмами у спленэктомизированных больных в 200 раз выше, чем в популяции. В связи с этим перед операцией проводят иммунизацию поливалентной пневмококковой вакциной, гемофильной (и др.), а после операции в течение пяти лет больным назначается бициллинопрофилактика (бициллин 5 - ежемесячно). Пациентам с аллергией на пенициллины рекомендуется настороженность на предмет появления малейших признаков инфекции и немедленное назначение антибиотиков других групп, например, макролидов. Однако, как показывает практика, этими профилактическими мероприятиями невозможно полностью предотвратить угрозу септического, молниеносного течения вышеуказанных инфекций. Сепсис нечасто осложняет спленэктомия у детей старшей возрастной группы, однако лихорадящий ребенок должен находиться под тщательным наблюдением. Его необходимо лечить с учетом возможности развития угрожающей жизни инфекции. Причём, дети старшего возраста и взрослые также имеют повышенный риск данного осложнения. В отношении вакцинации больных после спленэктомии необходимо следовать общепринятому календарю профилактических прививок. Что касается необходимости ревакцинации против вышеуказанных инкапсулированных микроорганизмов и проведения бициллинопрофилактики в дальнейшем, то эта проблема остаётся неразработанной.

При вынужденном систематическом переливании эритроцитарной массы у больных НС может развиваться гемосидероз, что требует десфералотерапии. Периодическое назначение эритропоэтина снижает потребность в трансфузиях эритроцитарной массы.

Желчнокаменная болезнь, осложняющая течение НС у половины больных, является показанием для сочетанной сплен- и холецистэктомии (1,7).

Ведение больных в периоде компенсации гемолиза:

1. Диспансерное наблюдение за больными НС проводится постоянно, особенно после спленэктомии.

2. Диета, направленная на профилактику дискинезии желчевыводящих путей - стол № 5.

3. Курсы желчегонной терапии (по индивидуальному плану).

4. При НС прививки разрешены в период компенсации гемолиза (не ранее чем через 3 месяца после гемолитического криза), прививки не совмещают, перед проведением прививки и через 3 дня после прививки обязателен контроль клинического анализа крови с определением числа ретикулоцитов.

5. Медотвод от занятий физкультурой по общей программе; разрешаются занятия в группе ЛФК или по облегченной программе (без участия в соревнованиях и сдачи нормативов).



6. Не рекомендуются резкие перемены климата, инсоляция, физиопроцедуры.

7. Контроль клинического анализа крови с определением количества ретикулоцитов 1 раз в 1-3 месяца и при любом интеркуррентном заболевании.

8. Осмотр ЛОР-врача, стоматолога 1 раз в 6 месяцев. Санация всех очагов инфекции - как консервативная, так и оперативная. Оперативная санация проводится не ранее, чем через 1,5-2 месяца после гемолитического криза.

9. УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год; осмотр гастроэнтеролога по показаниям.

10. Постоянный приём фолиевой кислоты по 2,5-5 мг/сут в зависимости от возраста, а также курсы витаминов (группы В, С, А, Е) по 2-4 недели каждые 6 месяцев.

Спленэктомированным больным необходимо наблюдение участкового педиатра и назначение антибактериальной терапии с первого дня интеркуррентного заболевания; по показаниям – госпитализация для уточнения локализации очага инфекции и проведения адекватной антибактериальной терапии. Пациенты и их родители должны быть информированы о пожизненном увеличении риска сепсиса после спленэктомии.

Профилактика гемолитических кризов. Помимо диетического питания, организации режима, приема рекомендуемых лекарственных препаратов (см. выше) рекомендуется также активное лечение и профилактика острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний ЖКТ и санация очаговой инфекции.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) и стоматоцитоз имеют сходные клинические проявления с микросфероцитозом, различаясь морфологически (по

строению эритроцита). Диагностический и лечебный подход практически тот же, что и при микросфероцитозе, однако при стоматоцитозе не рекомендуется спленэктомия, так как в этом случае существенно возрастает риск различных тромботических осложнений.

Литература

1. *Шабалов, Н.П.* «Детские болезни». Учебник для вузов. Шабалов Н.П. СПб.: Питер, 2009, т.2, с. 315-331.
2. *Педиатрия.* Национальное руководство. Т.1. изд. «ГЭОТАР-Медиа» М., 2009. с. 356-381.
3. *Справочник по госпитальной педиатрии* под ред. Тена С.И. Минск, «Беларусь», 2002, с. 662-668.
4. *Педиатрия.* Под ред Дж Грефа. Пер. с англ. Изд «Практика». М., 1997г., с. 629-632.
5. *Козарезова, Т.Н., Климкович Н.Н.* «Болезни крови у детей». Минск, «Белорусская наука», 2001. стр. 54-104.
6. *Папаян, А.В., Жукова Л.Ю.* Анемии у детей, СПб.: Питер, 2001, с.233-254.
7. *Bolton-Maggs, P.H., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of hereditary sferocytosis -2011 update. Br. J. Haematol. Jan 2012; 156 (1): 37-49.
8. *Casale, M., et al.* Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not all? Expert. Rev. Hematol. Dec. 2011; 4(6): 627-35.
9. *Abdullah, F., et al.* Splenectomy in hereditary spherocytosis: Review of 1657 patients and application of the pediatric quality indicators. *Pediatr. Blood Cancer.* Jul. 2009; 52(7): 834-7.
10. *Morinis, J., et al.* Laparoscopic partial vs total splenectomy in children with spherocytosis. *J. Pediatr. Surg.* Sept. 2008; 43(9): 1649-52.
11. *Grace, R.F., et al.* Compliance with immunizations in splenectomized individuals with hereditary spherocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* Jul. 2009;52(7):865-7.

Поступила 25.03.2013 г.