

## Ускладнення після спленектомії та їх профілактика

**С. М. Чуклін, С. С. Чуклін**

Львівська обласна клінічна лікарня

## Complications after splenectomy and their prophylaxis

**S. M. Chooklin, S. S. Chuklin**

Lviv Regional Clinical Hospital

Аспленія, повна втрата функції селезінки, буває анатомічною або функціональною. Анатомічна аспленія виникає внаслідок хірургічного видалення селезінки – спленектомії (СЕ) або її вродженої відсутності при генетичних варіаціях, функціональна – найчастіше (майже у 100% пацієнтів) при серпоподібноклітинному захворюванні. Часткова втрата селезінкової функції (гіпоспленізм) настає, зазвичай, через різні захворювання [1].

Основні причини аспленії або гіпоспленізму [2]: аутоімунні (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, грануломатоз із поліангіїтом, хвороба гломерулярних базальних мембран, синдром Шегрена, вузликовий поліартеріт, тиреоїдит, саркоїдоз, антифосфоліпідний синдром, розсіяний склероз); вроджені (вроджена аспленія/гіпоспленія, синдром Ivemark, синдром гіпопаратиреозу, синдром аутоімунної поліендокринопатії–кандидозу–ектодермальної дистрофії, синдром Stomorken, вроджені ціанотичні захворювання серця); шлунково–кишкові (целиакія, запальні хвороби товстої кишки, хвороба Віппла, герпетичний дерматит, лімфангієктазія кишечника, хронічний виразковий ентерит); гематологічні/онкологічні (серпоподібноклітинне захворювання – SS, SC, S/B–таласемія, SE та інші, трансплантація кісткового мозку, хвороба «трансплантат проти господаря», гостра лейкемія, неходжкінська лімфома, хронічні мієлопроліферативні розлади, задавнені злоякісні захворювання молочної залози, есенціальна тромбоземія, системний мастоцитоз, синдром Сезарі, чиста аплазія еритроцитів, синдром Фанконі, злоякісний гістіоцитоз, малігнізація селезінки, селективний дефіцит імуноглобуліну А); печінкові (гепатит, первинний біліарний холангіт, цироз, портальна гіпертензія, алкогольна гепатопатія); ятрогенні (метилдопа, високі дози кортикостероїдів, загальне парентеральне харчування, опромінення селезінки); інфекційні (вірус імунодефіциту людини, синдром набутого імунодефіциту, пневмококова інфекція/менінгіт, малярія); аномалії кровообігу селезінки (тромбоз селезінкової артерії, тромбоз селезінкових вен, тромбоз черевного стовбура); інші (амілоїдоз, гіпопітуїтаризм, старший вік, хірургічна СЕ).

СЕ часто виконують як рятувальну процедуру при ушкодженні селезінки з небезпечною для життя гемодинамічною нестабільністю, як терапевтичну – при гематологічних станах, як тактичну – для діагностики захворюван-

ня, для збереження життя – при злоякісних новоутвореннях [3]. У всьому світі щороку виконують приблизно 6,4–7,1 СЕ на 100000 населення [4]. У США, наприклад, виконують понад 22000 СЕ щороку [5].

Селезінка є важливим компонентом у модуляції імунітету, тромбозу та запалення. У пацієнта з аспленією ці зміни можуть спричинити системні наслідки у вигляді тяжкого сепсису або загальної мікросудинної дисфункції, а також локалізовані судинні процеси у вигляді тромбозу, інфаркту міокарда або легеневої гіпертензії (ЛГ). Незрозуміло, у яких пацієнтів з аспленією чому виникають ці загрозливі ускладнення. Розуміння очікуваних фізіологічних порушень є необхідним для проведення відповідних профілактики і лікування критичних станів у пацієнтів з аспленією.

### **Імунологічна функція селезінки і наслідки її втрати**

Селезінка складається з клітин, що беруть участь як у вродженому, так і в адаптивному імунітеті. Клітинна структура селезінки створена не тільки для ефективного забезпечення імунітету, а й для видалення з кровообігу пошкоджених еритроцитів.

Макрофаги червоної пульпи фільтрують кров, видаляючи з циркуляції тверді частинки розміром більше 1 мкм [3], елімінують бактерії, пошкоджені еритроцити та їх включення. Макрофаги видаляють клітинні уламки в маргінальній зоні і в зародковому центрі фолікула. Біла пульпа селезінки є В–клітинною домінантою (фолікули) з деякими Т–клітинними зонами. В–клітини селезінки необхідні для продукування специфічних антитіл для імунітету (дозрівання афінності) та посилення цитотоксичної активності Т–клітин. Оскільки інкапсульовані бактерії потребують опсонізації для полегшення фагоцитозу, В(IgM)–клітини пам'яті продукують імуноглобулін М, який діє як опсонін для полегшення кліренсу інкапсульованих полісахаридом бактерій. Селезінка – це єдиний орган, де відбувається видалення неопсонізованих бактерій, і головна зона елімінації *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Виконуючи роль у полегшенні фагоцитозу інфікованих еритроцитів, червона пульпа селезінки бере участь у захисті від внутрішньоеритроцитарних паразитарних інфекцій, таких як бабезіоз і малярія [6]. Крім того, селезінка, як і печінка, видаляє С3b–опсонізовані імунні комп-

лекси, зв'язані з рецептором 1 комплементу (CR1), без лізису та секвестрації еритроцитів [7].

Водночас у селезінці існують також дендритні клітини, природні клітини-кілери та моноцити, які беруть участь в індукуванні Т-клітинної відповіді на патогени [8]. Селезінка також виробляє тафтсин, який є важливим для стимулювання фагоцитозу, і підтримує його рівень [9].

Ще одна важлива функція селезінки – модуляція запального каскаду. F. K. Swirski і співавтори [10] встановили, що мишача селезінка є основним резервуаром нециркулюючих недиференційованих моноцитів. Ці моноцити, що вивільняються під час стресу, мігрують до тканин-мішеней, диференціюються у макрофаги та, крім боротьби з інфекцією, виконують й інші різноманітні функції, включаючи сприяння загоюванню та відновленню тканин [3, 11]. Селезінка також є специфічною і найважливішою ціллю холінергічного протизапального шляху, який інгібує прозапальну цитокінову продукцію, передаючи сигнали, пов'язані з блукаючим нервом, через  $\alpha 7$  субодиницю нікотинового рецептора ацетилхоліну. У спленектомованих мишей, які отримували нікотин, агоніст  $\alpha 7$ , що імітує стимуляцію блукаючого нерва, призводив до збільшення вироблення запальних цитокінів та загибелі тварин від полімікробного сепсису. Це свідчить про те, що селезінка має важливе значення для захисної протизапальної відповіді, залежної від  $\alpha 7$  nAChR. І навпаки, введення нікотину неспленектомованим мишам захищало їх від загибелі внаслідок полімікробного сепсису, пригнічуючи вироблення прозапальних цитокінів через  $\alpha 7$  субодиницю нікотинового рецептора ацетилхоліну. Через виснаження селезінкових нікотинових рецепторів ацетилхоліну після СЕ підвищуються рівень фактора некрозу пухлин і виражена запальна відповідь [12]. Таким чином, втрата селезінки може призвести до порушення фагоцитарних функцій, дисфункції адаптивного і вродженого імунітету, а також підвищеної регуляції запального каскаду.

Після СЕ змінюються кількість клітин, їх якість та імунологічна відповідь. Спочатку після СЕ часто виникає реактивний тромбоцитоз та лейкоцитоз. Реактивний тромбоцитоз зазвичай зникає через 6–12 міс після СЕ, але може й зберігатися. Лейкоцитоз в основному зумовлений гранулоцитозом, оскільки кількість нейтрофілів часто підвищується після СЕ і може зберігатися на такому рівні багато років [13]. Тільця Хауелла–Жоллі (ядерний залишок попередника еритроцитів), характерні для аспленії, з'являються приблизно через 30 днів після СЕ [13], як і збільшення ямок еритроцитів [14]. Крім зміни якості еритроцитів, змінюються пропорції лімфоцитів. Хоча загальна кількість В-лімфоцитів залишається в основному незмінною, спостерігається значне зменшення В(IgM)-клітин пам'яті. Це відбувається приблизно через 150 днів після СЕ [13] і призводить до зниження імунологічної відповіді на полісахаридні вакцини [15].

Відсутність ефективної опсонізуючої фільтруючої функції селезінки сприяє збільшенню інфікування погано опсонізованими бактеріями. Порушення кліренсу патогена че-

рез затримку і зміну вироблення імуноглобуліну [16], зниження фагоцитарної функції (відсутність макрофагів селезінки та зниження продукції тафтсину) [17] збільшують як швидкість зараження, так і схильність до розвитку тяжкої інфекції. Система комплементу у пацієнтів після СЕ значною мірою залишається інтактною, оскільки зберігаються нормальні рівні основних білків комплементу С3, С4 і трансферину [17].

Крім цих імунологічних змін, у пацієнтів після СЕ спостерігається зміна перебігу системного запалення. Після СЕ повністю гальмується холінергічний протизапальний шлях [18].

#### **Інфекційні ускладнення після спленектомії**

Через втрату важливих функцій селезінки при аспленії виникає підвищений ризик інфікування і судинних ускладнень [4]. Після СЕ здатність до елімінації бактерій ослаблена, тому організм стає беззахисним проти різних респіраторних, сечових та менінгеальних інфекцій із розвитком непоборної післяспленектомічної інфекції (НПСІ).

Після СЕ у пацієнтів виникає підвищений ризик зараження в основному інкапсульованими грамнегативними збудниками [19, 20] і внутрішньоеритроцитарними паразитами [21, 22].

У кінці 1990-х – на початку 2000-х років пневмокок як основну причину інфекції після СЕ встановлювали у 57–87% пацієнтів. Однак останні дослідження засвідчили, що *Neisseria meningitidis* та *Haemophilus influenzae* (тип b) також є поширеними етіологічними агентами [23]. Рідше зустрічаються грамнегативні бактерії – *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Bartonella* spp. і *Babesia* spp. [24]. Пневмококова інфекція, безумовно, залишається найбільш поширеною зі смертністю до 60% [3].

Ризик зараження, розвитку сепсису та настання смерті внаслідок інфекції у пацієнтів з аспленією у 2–3 рази більший, ніж у загальній популяції [25]. Дослідження, яке охоплювало 27-річний період та включало 8000 пацієнтів, продемонструвало відносний ризик виникнення пневмокової пневмонії 2,06, неспецифічної пневмонії – 1,98, менінгіту – 2,44, сепсису – 3,38 і настання смерті внаслідок сепсису – 3,02 [4]. Цей ризик був найбільший у дітей віком до 5 років і дорослих пацієнтів старше 65 років [25]. Після першого інфікування у пацієнтів ризик виникнення повторної інфекції у період до 3 років майже у 6 разів вище, ніж у пацієнтів, які не мали інфекції в анамнезі [26]. Підвищується небезпека розвитку інфекційних процесів у сечовивідних шляхах, а також в атипових ділянках (наприклад, септичний артрит, епідуральний абсцес, ендокардит) [27], виникнення крововиливу в наднирники [28].

#### **Непоборна післяспленектомічна інфекція**

У пацієнтів після СЕ НПСІ часто спричиняють інкапсульовані бактерії, такі як *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* і *Haemophilus influenzae* (тип b), або грамнегативні бактерії, такі як *Escherichia coli* та *Pseudomonas* spp. Поширеність НПСІ становить 0,1–0,5%, а смертність від цього ускладнення сягає 70% [29]. НПСІ, хоча й визначається по-різному [26], як правило, характеризується як

синдром миттєвого (фульмінантного) сепсису. Спочатку інфекція може мати генералізовані неспецифічні вірусні симптоми, але дуже швидко, протягом 24–48 год, переходить у сепсис. НПСІ, як правило, починається з лихоманки, ознобу, ригідності, міалгії, блювання та діареї [25]. Через 2 дні може з'явитися висип, що супроводжується різкою декомпенсацією протягом декількох годин, яка може виявлятися гіпотонією, септичним шоком, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, гострим респіраторним дистрес-синдромом і поліорганною недостатністю [29].

НПСІ є надзвичайною ситуацією в клініці, оскільки протягом 12–24 год після появи симптомів можуть настати шок і смерть [30].

Період найвищого ризику розвитку НПСІ – перші 3 роки після СЕ, однак ризик залишається підвищеним протягом усього життя пацієнта, про що свідчить повідомлення про фульмінантну інфекцію через 20 років після СЕ [29]. Діти віком до 2–5 років, у яких після травми була виконана СЕ, пацієнти, які перенесли СЕ у зв'язку з гематологічним злоякісним захворюванням або злоякісними станами, а також імуносупресивні або імунодефіцитні пацієнти (наприклад, ВІЛ-інфіковані) мають більший ризик виникнення НПСІ [31].

Сепсис у пацієнта після СЕ слід лікувати швидко та агресивно, щоб запобігти фульмінантному перебігу захворювання. До введення антибіотиків необхідно зробити два збори культур крові для виявлення збудника. Застосування забарвлення за Грамом може прискорити ідентифікацію збудника та націлити на конкретніший і відповідний курс антибіотиків. Агресивна рідинна терапія та інтенсивне спостереження є необхідними для цих пацієнтів. Слід також використовувати методи екстракорпорального очищення крові за допомогою адсорбентів для зменшення медіаторів запалення та досягнення стабільності гемодинаміки [32, 33]. Незважаючи на ступінь тяжкості сепсису у пацієнтів після СЕ та показники смертності від нього немає проспективних клінічних досліджень, які б визначали оптимальну терапію. Цефепім та ванкоміцин рекомендовані дорослим пацієнтам з аспленією при гострій інфекції [27]. Альтернативна емпірична схема включає ванкоміцин та цефтриаксон, левофлоксацин або ципрофлоксацин. До цих схем чутливі *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* та мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*. Якщо існує стурбованість наявністю резистентних грамнегативних патогенів, вказані варіанти слід змінити так, щоб вони спрямовано охоплювали ці мікроорганізми. Призначення цефалоспоринів повинно бути першочерговим у разі встановлення доведеної або підозрюваної інфекції центральної нервової системи. Плейотропний протизапальний ефект макролідів в поєднанні з β-лактамним антибіотиком може виявитись корисним в емпіричній терапії тяжкохворих з аспленією і інфікуванням *Streptococcus pneumoniae*, хоча спеціально в популяції пацієнтів після СЕ це питання не вивчалось.

### **Тромбоз**

Пацієнти з аспленією мають вищий ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріального й венозного тромбозу [34]. Виникнення після СЕ інсульту, ішемії кінцівок, хвороби моямої, судинної деменції та інфаркту міокарда [2] пов'язане з тривалим внутрішньосудинним гемолізом, тромбоцитозом і активацією тромбоцитів, наявністю ядровмісних еритроцитів і помилками у трансфузійній терапії [35], а також може бути наслідком хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції. Показано, що порушення мембрани еритроцитів, циркулюючі мікрочастинки та безклітинний гемоглобін від гемолізу змінюють ендотелій судин, порушуючи метаболізм і функцію оксиду азоту [36]. Ці зміни сприяють звуженню судин, проліферації гладкої мускулатури та активації ендотелію та тромбоцитів, особливо в легеневому кровообігу [37].

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), включаючи глибокий венозний тромбоз (ГВТ), легенеvu емболію (ЛЕ) і тромбоз селезінкової та ворітної печінкової вен, також пов'язаний із СЕ [38]. Ризик виникнення ВТЕ, у тому числі ГВТ і ЛЕ, було виявлено у 10,7% пацієнтів після СЕ і лише у 3,5% пацієнтів після інших черевних операцій. ЛЕ є основною причиною смерті у 35,6% пацієнтів після СЕ [39]. Частота ВТЕ після СЕ становить від 10 до 37,2% навіть у разі проведення відповідної профілактики [38]. У 6,7% пацієнтів з аспленією внаслідок виконання СЕ розвинувся ГВТ протягом 3 міс після операції [40].

У дослідженні, яке на сьогодні є найбільшим за періодом та кількістю залучених хворих, встановлено, що після СЕ відносний ризик розвитку ГВТ становить 2,2, ЛЕ – 2,2, а ризик настання смерті внаслідок ЛЕ – 4,5 [4]. В іншому дослідженні було визначено коефіцієнт небезпеки настання смерті у пацієнтів, які перенесли СЕ через травму чи інший незлоякісний стан, відповідно 4,8 та 3,0. Також було встановлено коефіцієнт небезпеки розвитку після СЕ ВТЕ – 4,0 [41]. Ризик розвитку ВТЕ особливо високий у пацієнтів з аспленією через гематологічні захворювання, зокрема таласемію [42]. Пацієнти з проміжною та великою таласемією, які перенесли СЕ, мали більший ризик розвитку ВТЕ, 93% пацієнтів, які мали ВТЕ, було виконано СЕ [42]. Зміни у фосфоліпідному складі клітинної мембрани еритроцитів забезпечують прокоагулянтну поверхню для підвищеного утворення тромбіну та гіперкоагуляції при таласемії [43]. Крім того, у пацієнтів з таласемією змінюються молекули ендотеліальної адгезії, які можуть додатково сприяти гемостазу і оклюзії судин; після СЕ ці пацієнти мають підвищений рівень Р-селектину, що вказує на тривалу активацію тромбоцитів [44]. Ці зміни можуть поєднуватися з післяспленектомічним лейкоцитозом, тромбоцитозом та підвищенням рівнів гемоглобіну, холестерину і С-реактивного білка. V. Atichartakarni і співавтори [45] виявили, що пацієнти з гемоглобіном E/бета-таласемією після СЕ мали гіперактивні тромбоцити (визначені гіперагрегацією у відповідь на аденозиндифосфат, тромбін і ристоцетин) у порівнянні з нормою

та показниками пацієнтів з гемоглобіном Е/бета-таласемією без СЕ. Також спостерігався підвищений рівень плазмового тромбіну. Це свідчило про тривалу внутрішньосудинну коагуляцію у цих пацієнтів.

Інші дослідники повідомили, що у всіх 10 пацієнтів зі стоматоцитозом розвинувся артеріальний або венозний тромбоз після СЕ [46]. S. E. Cragy і G. R. Buchanan [47] спостерігали підвищений ризик розвитку ВТЕ у пацієнтів із гемолітичними процесами, відмінними від бета-таласемії, після СЕ. Продемонстровано збільшення у 5–6 разів (коефіцієнт небезпеки 7,2) частоти виникнення інсульту, інфаркту міокарда та виконання операцій на коронарній або сонній артерії у пацієнтів зі спадковим сфероцитозом після СЕ [48].

Більшість авторів, які оцінювали результати лікування ВТЕ у пацієнтів з аспленією, включали у схеми, як правило, низькомолекулярний гепарин [49].

#### **Легенева гіпертензія**

СЕ є фактором ризику виникнення ЛГ через складні механізми, включаючи зазначені вище явища запалення та тромбозу. Частота ЛГ у пацієнтів після СЕ становить від 8 до 11,5% [50]. Крім того, поширеність ЛГ серед пацієнтів з аспленією та гемоглобінопатіями, наприклад, при таласемії та серпоподібноклітинному захворюванні може навіть перевищувати 30% [51]. Багато дослідників також відзначають зв'язок між СЕ та хронічною тромбоемболічною ЛГ [52]. Через багатофакторну природу цих механізмів згідно з найновішими рекомендаціями ЛГ, пов'язана із СЕ та хронічною гемолітичною анемією, включена до групи 5 Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ЛГ із незрозумілими та/або багатофакторними механізмами) [53]. C. D. Robinette і J. F. Fraumeni [54] повідомили про збільшення ризику смерті у довготривалому періоді у 740 військовослужбовців, які брали участь у другій світовій війні та перенесли СЕ через травму. Крім пневмонії, автори також відзначили підвищений ризик смерті внаслідок серцевих захворювань.

Неповний тромболізис і погане ремоделювання після ВТЕ, ймовірно, є важливими факторами розвитку ЛГ у цій популяції [34]. Однак патофізіологія ЛГ у пацієнтів з аспленією складна і не повністю зрозуміла. Потенційні механізми включають дефіцит оксиду азоту, гемоліз, ендотеліальну дисфункцію та пошкодження, розвиток та циркуляцію мікрочастинок [34]. Останні включають компоненти тромбоцитів, еритроцити, ендотеліальні клітини або лейкоцити і відіграють значну роль в адгезії клітин, функції гладких м'язів, запаленні, функції судин, імунітеті, згортанні крові та ангіогенезі [34]. Пацієнти з ЛГ мають більший ризик виникнення цих мікрочастинок. Вплив тромбоцитозу після СЕ на ризик виникнення ЛГ є суперечливим [55].

#### **Попередження ускладнень після спленектомії**

На теперішній час існують три основні аспекти довгострокового лікування пацієнтів, які перенесли СЕ, для запобігання несприятливим наслідкам, особливо розвитку НПСІ, оскільки смертність все ще залишається високою. Це навчання пацієнтів, вакцинація, антибіотикопрофілактика [23].

#### **Навчання пацієнтів**

Навчання пацієнтів вважається чи не найважливішим чинником для запобігання розвитку НПСІ. Пацієнтам слід бути обізнаними зі своїм станом після СЕ, розуміти наявність підвищеного ризику інфікування, як запобігти зараженню та що робити у разі виникнення хвороби. Крім того, пацієнти, які перенесли СЕ, повинні звертатися до лікаря перед будь-якою поїздкою, особливо якщо вони подорожують до країни, яка є ендемічною щодо малярії. Дослідження, проведені P. K. Hegarty і співавторами [56] та M. S. El-Alfy і M. H. El-Sayed [57], показали, що велика частка пацієнтів, які перенесли СЕ, мала обмежені знання про аспленію та пов'язані з цим станом потенційні ускладнення. Крім того, було виявлено, що ті, які володіли ширшими знаннями, мали менший ризик виникнення НПСІ [57]. Систематичний огляд інтернет-ресурсів для пацієнтів з аспленією показав, що веб-сайти охоплювали лише частину всієї інформації, яку повинен знати пацієнт [58]. Обмежений доступ до інформації та рекомендацій є бар'єром для покращення знань пацієнтів. Це підкреслює важливість навчання медичними працівниками пацієнтів з аспленією.

Переважає більшість (85%) спленектомованих пацієнтів не знають про свою підвищену сприйнятливості до інфекційних захворювань та необхідність вживати відповідних заходів безпеки [59]. Брак інформації та обмеженість навчання є головними чинниками недостатньої обізнаності цих пацієнтів [60]. Таких пацієнтів та членів їхніх сімей слід інформувати про їх аспленічний статус у письмовій та електронній формах.

Інформація, яку необхідно надавати пацієнтам з аспленією [3, 61, 62]: після СЕ протягом усього життя існує підвищений ризик інфікування; початковими симптомами НПСІ є висока температура тіла (вище 38 °С), озноб, міалгія, головний біль, блювання та біль у животі; незначні вірусні інфекції (наприклад, озноб без підвищення температури тіла або інші загальні симптоми) не є підставою для хвилювань; негайно звернутися до лікаря у разі укусу та подряпин тварин; стоматологічні процедури, як правило, не потребують додаткового призначення антибіотиків, якщо вони не показані з огляду на медичний стан; вагітність або годування грудьми не збільшує ризику інфікування, але терміни рекомендованих щеплень при аспленії необхідно обговорити з лікарем; звернутися до лікаря перед поїздкою, особливо якщо планується відвідування ендемічної щодо малярії місцевості; завжди носити з собою запас антибіотиків (можуть виявитися корисними у разі раптової хвороби); пацієнти повинні бути поінформовані про ризики та види інфекції, важливість щеплень та терміни звернення за подальшою медичною допомогою; вказівки про аспленію краще відобразити на браслеті або спеціальній картці; пацієнти повинні інформувати всіх медичних працівників про свій імунний статус; якщо доступно, зареєструватися у спеціальному реєстрі.

#### **Вакцинація**

Спленектомовані пацієнти мають порушення імунологічної пам'яті через відсутність В(IgM)-клітин пам'яті і де-

**Рекомендації Центру контролю та профілактики захворювань з імунізації дорослих після спленектомії [67]**

Терміни спостереження та рекомендовані вакцини	Доза, мл	Шлях уведення	Термін використання
<b>Госпітальний протокол</b>			
Пневмококовий 13-валентний кон'югат (PCV13: Prevnar 13)	0,5	Внутрішньом'язовий	У день виписки або на 14-й день, якщо він настане раніше
Вакцина проти Haemophilus influenzae типу b (Hib: ActHIB)	0,5	Внутрішньом'язовий	У день виписки або на 14-й день, якщо він настане раніше
Менінгококова вакцина (Menactra)	0,5	Внутрішньом'язовий	У день виписки або на 14-й день, якщо він настане раніше
Менінгококова серогрупа B (Bexsero)	0,5	Внутрішньом'язовий	У день виписки або на 14-й день, якщо він настане раніше
<b>Короткотривале спостереження</b>			
Пневмококовий полісахарид (PPSV23: Pneumovax 23)	0,5	Внутрішньом'язовий	Через 2 міс після первинної вакцинації
Менінгококова вакцина	0,5	Внутрішньом'язовий	Через 2 міс після первинної вакцинації
Менінгококова серогрупа B	0,5	Внутрішньом'язовий	Через 2 міс після первинної вакцинації
<b>Довготривале спостереження</b>			
Пневмококовий полісахарид	0,5	Внутрішньом'язовий	Через 5 років після першої дози
Менінгококова вакцина	0,5	Внутрішньом'язовий	Кожні 5 років
Сезонна вакцина проти грипу	-	-	Щорічно

фекти в опсонізації й очищенні інкапсульованих бактерій. Вакцинація проти Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis та Haemophilus influenzae типу b (Hib) може запобігти НПСІ шляхом встановлення імунологічної пам'яті. Щеплення кон'югованими вакцинами або комбіновані схеми з полісахаридними вакцинами спрямовані на за-

безпечення належної імунологічної пам'яті та широкого покриття серотипів. Кон'юговані вакцини забезпечують кращі імунологічні реакції у пацієнтів з аспленією, ніж полісахаридні. Імунологічна пам'ять, ініційована полісахаридною вакциною, ґрунтується на тимус-незалежному (Т-клітинно-незалежному) шляху, який значно порушу-



Рис. 1.

Графік вакцинації дорослих (старше 18 років) з аспленією/гіпоспленізмом, яким раніше не вводили спеціальних вакцин [62].  
Примітка. Prevnar 13 (пневмококова кон'югована 13v), Pneumovax 23 (пневмококова полісахаридна 23v), Nimenrix (ACWY-менінгококова кон'югована), Bexsero (менінгококова B), Act-HIB (Haemophilus influenzae тип b);  
в/м – внутрішньом'язово, п/ш – підшкірно.  
Те саме на рис. 2.

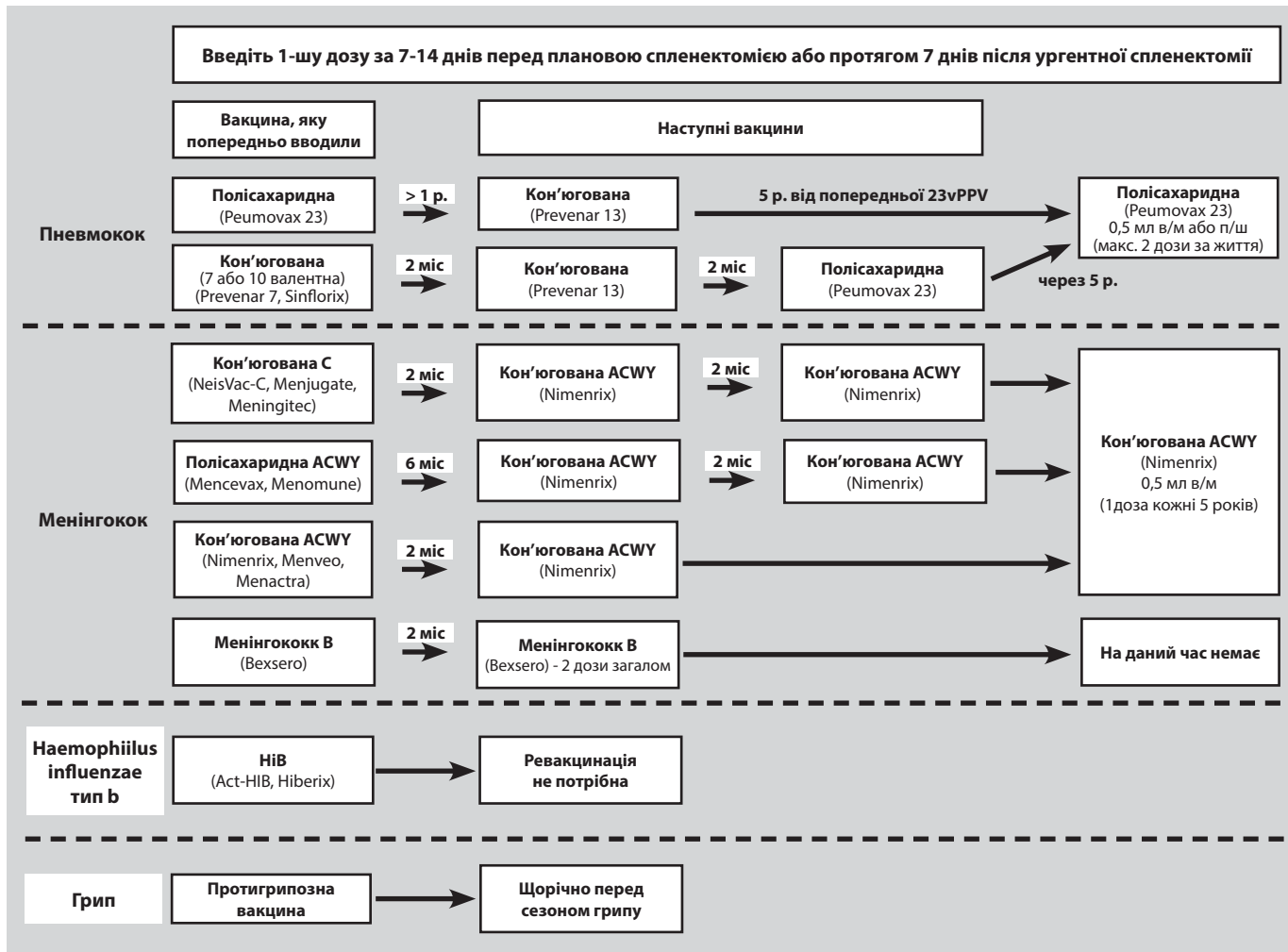


Рис. 2.

Графік вакцинації дорослих (старше 18 років) з аспленією/гіпоспленізмом, яким раніше одноразово чи декілька разів вводили спеціальні вакцини [62].

ється після СЕ. Кон'юговані вакцини, однак, використовують тимус-залежний (Т-клітинно-залежний) шлях для встановлення імунологічної пам'яті, який залишається інтактним [63]. Слизово-активні вакцини в даний час досліджуються для індукції імунітету проти Streptococcus pneumoniae та Neisseria meningitidis (серотип В), їх роль у пацієнтів з аспленією ще потрібно оцінити [64].

Пневмокок може бути ціллію при використанні комбінованої схеми 13-валентної кон'югованої вакцини (PCV13) та доповненні її 23-валентною полісахаридною вакциною (PPV23). Це спрямовано на забезпечення як ефективного, так і широкого охоплення пневмококових серотипів. Кон'юговані менінгококові вакцини рекомендують пацієнтам з аспленією як чотиривалентна вакцина (серотипи А, С, W і Y), а також нещодавно доступна вакцина проти серотипу В. Вакцини НіВ часто кон'юговані з дифтерією або іншими білками і можуть бути безпечно введені пацієнтам з аспленією. Хоча сам грип не становить значного ризику для людини з аспленією, існує підвищений ризик, пов'язаний з вторинною бактеріальною інфекцією. Отже, рекомендується також сезонна (щоріч-

на) вакцинація проти грипу. Рекомендації щодо вакцинації осіб з аспленією мають незначну варіативність. Згідно з останніми рекомендаціями [3, 65, 66] PCV13 слід вводити перед введенням PPV23. Також рекомендовані початкові та бустерні дози чотиривалентної кон'югованої менінгококової вакцини (MenACWY) і рекомбінантної вакцини проти менінгококу В (MenBV) у спленектомованих дорослих пацієнтів. Окрім варіантів рекомендацій щодо вакцини пневмококової та менінгококової дії, в усіх рекомендаціях підтримується призначення разової дози вакцини НіВ та сезонної щорічної вакцини проти грипу.

З урахуванням рекомендованого Центром контролю та профілактики захворювань графіка імунізації дорослих у таблиці детально надані терміни вакцинації спленектомованих пацієнтів [67]. На особливу увагу також заслуговують сучасні рекомендації з вакцинації товариства «Spleen Australia», яке вважається найкращим у світі щодо спостереження за особами з аспленією і гіпоспленізмом [62] (рис. 1, 2). Ці рекомендації враховують доступність нових вакцин і впроваджені з 1 липня 2020 року. На сьогодні майже 10 000 осіб занесені у реєстр «Spleen Australia».

### **Антибіотикопрофілактика**

Оскільки ризик зараження найвищий у перші роки після СЕ, всім пацієнтам протягом перших кількох років після СЕ рекомендується проводити щоденну антибактеріальну профілактику. Ці рекомендації щодо антибіотиків ґрунтуються на двох дослідженнях, проведених у дітей із гіпоспленізмом, вторинним по відношенню до серпоподібноклітинного захворювання [68, 69], у яких антибіотикопрофілактика знижувала частоту інфікування *Streptococcus pneumoniae*. Не було проведено досліджень, які б оцінювали ефект щоденного прийому антибіотиків за будь-якими іншими показаннями до СЕ у дорослих. Крім того, існує багато питань щодо тривалого застосування антибіотиків, включаючи мікробну резистентність [70]. Залишається незрозумілим, чи корисна антибактеріальна профілактика в інших групах пацієнтів, що перенесли СЕ, і/або у дорослих. Спочатку після СЕ більшість рекомендацій стосуються щоденного режиму антибіотикотерапії, тоді як потреба у прийомі антибіотиків протягом усього життя може бути визначена після оцінки ризику інфікування [61]. Згідно з Британськими рекомендаціями [23] до груп ризику відносяться: діти віком до 16 років; дорослі пацієнти старше 50 років; пацієнти, які мали інвазійну пневмококову інфекцію в минулому; пацієнти, які перенесли СЕ при гематологічних злоякісних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях і таласемії; пацієнти на першому році після СЕ, незалежно від причини; пацієнти із серпоподібноклітинною анемією; пацієнти із слабкою реакцією на PPV-23 (пневмококову полісахаридну вакцину).

Згідно з рекомендаціями товариства «Spleen Australia» щоденна антибіотикопрофілактика після СЕ має проводитися три роки [62]: амоксицилін 250 мг один раз на день або феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V) 250 мг два рази на день. Імуноскомпроментованим пацієнтам рекомендується пожиттєвий прийом антибіотиків [62]. Інші рекомендації відрізняються за тривалістю щоденного застосування антибіотиків після СЕ [3].

Крім щоденного прийому антибіотиків, спленектомованим пацієнтам рекомендується мати власний запас антибіотиків у разі надзвичайної ситуації. Ці рекомендації передбачають, що у разі виникнення хвороби або симптомів, пов'язаних з НПСІ, пацієнт мусить самостійно ввести високу дозу антибіотиків і негайно звернутися до лікаря. Амоксицилін-клавуланат або цефдінір є найкращими варіантами [3]. Для тих, хто має виражену алергію або нестерпність, рекомендується левофлоксацин або моксифлоксацин.

### **Висновки**

1. Імунологічний захист організму пошкоджується після видалення селезінки, відкриваючи ворота для інфікування погано опсонізованими бактеріями.

2. Сепсис у спленектомованих пацієнтів часто є тяжким і супроводжується високою частотою ускладнень і значною смертністю. Лікар повинен бути пильним як щодо інфек-

ційних, так і щодо судинних ускладнень після СЕ: тромбозу/ВТЕ, ЛГ та, можливо, серцево-судинних захворювань. Шок у хворих після СЕ, які мають тяжкий стан, може бути наслідком судинорозширювального ефекту миттєвого сепсису, дисфункції лівого шлуночка через наявну ішемічну хворобу серця або правошлуночкову серцеву недостатність, що є наслідком попередньої ЛГ або гострої тромбоемболічної хвороби. Систематична стратегія, що враховує всі ці умови, важлива при виборі відповідної реанімаційної підтримки.

3. Профілактика, яка включає вакцинацію, прийом антибіотиків та навчання пацієнтів, необхідна для зменшення ризику зараження. Рання ідентифікація та швидке лікування у разі інфікування дають спленектомованим пацієнтам найкращі шанси на виживання.

4. Необхідні подальші дослідження для оптимізації існуючих стратегій профілактики та вдосконалення терапії, щоб зменшити вплив НПСІ у пацієнтів після СЕ.

### **Підтвердження**

**Фінансування.** Наукова робота та процес публікації статті фінансуються коштом авторів.

**Внесок кожного учасника.** Чуклін С.М. – первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. – первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Згода на публікацію.** Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

### **References**

1. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hypokratia*. 2014;18(1):7–11. PMID: 25125944.
2. Long B, Kozyfman A, Gottlieb M. Complications in the adult asplenic patient: A review for the emergency clinician. *Am J Emerg Med*. 2020; online ahead of print. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.049.
3. O'Neal HR Jr, Niven AS, Karam GH. Critical illness in patients with asplenia. *Chest*. 2016;150(6):1394–402. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.044.
4. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Longterm risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014;99(2):392–8. doi:10.3324/haematol.2013.092460.
5. Dragomir M, Petrescu DGE, Manga GE, Călin GA, Vasilescu C. Patients after splenectomy: old risks and new perspectives. *Chirurgia (Bucur)*. 2016;111(5):393–9. doi: 10.21614/chirurgia.111.5.393.
6. Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, et al. Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99(11):861–7. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.03.008.
7. Taylor RP, Ferguson PJ, Martin EN, Cooke J, Greene KL, Grinspun K, et al. Immune complexes bound to the primate erythrocyte complement receptor (CR1) via anti-CR1 mAbs are cleared simultaneously with loss of CR1 in a concerted reaction in a rhesus monkey model. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;82(1):49–59. doi: 10.1006/clin.1996.4286.
8. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol*. 2019;4(33):eaau6085. doi:10.1126/sciimmunol.aau6085.

9. Zoli G, Corazza GR, D'amato G, Bartoli R. Splenic autotransplantation after splenectomy: tuftsin activity correlates with residual splenic function. *Br J Surg.* 1994;81(5):716–8. doi:10.1002/bjs.1800810530.
- Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–6. doi: 10.1126/science.1175202.
11. Jia T, Pamer EG. Immunology. Dispensable but not irrelevant. *Science.* 2009;325(5940):549–50. doi: 10.1126/science.1178329.
12. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Hong Liao, Ochani K, Pavlov VA, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med.* 2006;203(7):1623–8. doi: 10.1084/jem.20052362.
13. Cameron PU, Jones PA, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One.* 2011;6(8):e23164. doi:10.1371/journal.pone.0023164.
14. Zago MA, Covas DT, Figueiredo MS, Bottura C. Red cell pits appear preferentially in old cells after splenectomy. *Acta Haematol.* 1986;76(1):54–6. doi:10.1159/000206019.
15. Zandvoort A, Timens W. The dual function of the splenic marginal zone: essential for initiation of anti-TI-2 responses but also vital in the general first-line defense against blood-borne antigens. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):4–11. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01953.x.
16. Krutzmann S, Rosado MM, Weber H, Gerding U, Tournilhac O, Peter H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med.* 2003;197(7):939–45. doi:10.1084/jem.20022020.
17. El Akkad H, Sass W, Colberg A, Knippert A, Seifert J. New arguments to explain the high infection rate in posttraumatic spleenless patients. *Zentralbl Chir.* 1997;122(10):909–13. PMID: 9401117
18. Gigliotti JC, Okusa MD. The spleen: the forgotten organ in acute kidney injury of critical illness. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1–4):153–7. doi:10.1159/000363255.
19. Livovsky DM, Leibowitz D, Hidalgo-Grass C, Temper V, Salameh S, Korem M. *Bordetella holmesii* meningitis in an asplenic patient with systemic lupus erythematosus. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt8):1165–7. doi: 10.1099/jmm.0.038208-0.
20. Butler T. Capnocytophaga canimorsus: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(7):1271–80. doi: 10.1007/s10096-015-2360-7.
21. Kho S, Andries B, Poespoprodjo JR, Commons RJ, Shanti PAI, Kenangalem E, et al. High Risk of *Plasmodium vivax* Malaria Following Splenectomy in Papua, Indonesia. Version 2. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):51–60. doi: 10.1093/cid/ciy403.
22. Genda J, Negron EA, Lotfipour M, Balabhadra S, Desai DS, Craft DW, et al. Severe *Babesia microti* Infection in an Immunocompetent Host in Pennsylvania. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(3):2324709616663774. doi: 10.1177/2324709616663774.
23. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol.* 2011;155(3):308–17. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x.
24. Taniguchi LU, Correia MD, Zampieri FG. Overwhelming post-splenectomy infection: narrative review of the literature. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(6):686–93. doi: 10.1089/sur.2013.051.
25. Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(2):397–400. doi: 10.1017/S0950268816002405.
26. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med.* 2006;119:276.e1–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.044.
27. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014;371(4):349–56. doi: 10.1056/NEJMcp1314291.
28. Hale AJ, LaSalvia M, Kirby JE, Kimball A, Baden R. Fatal purpura fulminans and Waterhouse-Friderichsen syndrome from fulminant *Streptococcus pneumoniae* sepsis in an asplenic young adult. *IDCases.* 2016;6:1–4. doi: 10.1016/j.idcr.2016.08.004.
29. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, Schimpf J, Held J, Bögelein M, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):871–8. doi: 10.1093/cid/civ1195.
30. Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *J Visc Surg.* 2016;153(4):277–86. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.04.013.
31. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg.* 2014;12(2):113–9. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.11.017.
32. Leonardis F, De Angelis V, Frisardi F, Pietrafitta C, Riva I, Valetti TM, et al.: Effect of hemoadsorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis. *Case Rep Crit Care.* 2018;2018:1205613. doi: 10.1155/2018/1205613.
33. Sinkovic A, Kit B, Markota A. Successful use of combined blood purification techniques in splenectomised patient with septic shock in streptococcus pneumoniae infection – a case report. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):433. doi: 10.1186/s12879-018-3327-y.
34. Kimmig LM, Palevsky HI. Review of the association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(6):945–54. doi: 10.1513/AnnalsATS.201512-826FR.
35. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158(1):16–29. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x.
36. Liu C, Zhao W, Christ GJ, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Nitric oxide scavenging by red cell microparticles. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1164–73. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.002.
37. Peacock AJ. Pulmonary hypertension after splenectomy: a consequence of loss of the splenic filter or is there something more? *Thorax.* 2005;60(12):983–4. doi: 10.1136/thx.2005.043216.
38. Lee DH, Barmparas G, Fierro N, Sun BJ, Ashrafian S, Li T, et al. Splenectomy is associated with a higher risk for venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;24 (PtA):27–32. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.10.011.
39. Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H, Thalhamer J. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg.* 1989;76(5): 517–21. doi: 10.1002/bjs.1800760528.
40. Watters JM, Sambasivan CN, Zink K, Kremenevskiy I, Englehart MS, Underwood SJ, et al. Splenectomy leads to a persistent hypercoagulable state after trauma. *Am J Surg.* 2010;199(5):646–51. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.01.015.
41. Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Guillaume Dumas, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5098. doi: 10.1097/MD.0000000000005098.
42. Taher A, Ismael H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006;96(4):488–91. PMID: 17003927.
43. Mannucci PM. Red cells playing as activated platelets in thalassaemia intermedia. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2149–51. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04030.x.
44. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassaemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol.* 2006;81(9):670–5. doi: 10.1002/ajh.20640.
45. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Chuncharunee S, Thakkinstant A. In vivo platelet activation and hyperaggregation in he-



- moglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. *Int J Hematol.* 2003;77(3):299–303. doi: 10.1007/BF02983790.
46. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol.* 1996;93(2):303–10. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.4881033.x.
47. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* 2009;114(14):2861–8. doi: 10.1182/blood-2009-04-210112.
48. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(8):1289–95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x.
49. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
50. Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005;60(12):1031–4. doi: 10.1136/thx.2004.038083.
51. Moghaddam HM, Badii Z, Eftekhari K, Shakeri R, Farhangi H. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with thalassemia intermedia in 2009: a single center's experience. *Electron Physician.* 2015;7(3):1102–7. doi: 10.14661/2015.1102-1107.
52. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2010;17(6):301–34. doi: 10.1155/2010/704258.
53. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34–41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
54. Robinette CD, Fraumeni JF Jr. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939–45 war. *Lancet.* 1977;2(8029):127–9. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90132-5.
55. Frey MK, Alias S, Winter MP, Redwan B, Stübiger G, Panzenboeck A, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000772. doi: 10.1161/JAHA.113.000772.
56. Hegarty PK, Tan B, O'Sullivan R, Cronin CC, Brady MP. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J.* 2000;1(5):357–9. doi:10.1038/sj/thj/6200056.
57. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J.* 2004;5(1):77–80. doi:10.1038/sj.thj.6200328.
58. Downing MA, Omar AH, Sabri E, McCarthy AE. Information on the internet for asplenic patients: a systematic review. *Can J Surg.* 2011;54(4):232–6. doi:10.1503/cjs.005510.
59. Kealey GP, Dhungel V, Wideroff MJ, Liao J, Choi K, Skeete DA, et al. Patient education and recall regarding postsplenectomy immunizations. *J Surg Res.* 2015 Dec;199(2):580–5. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.063.
60. Lammers AJ, Veninga D, Lombarts MJ, Hoekstra JB, Speelman P. Management of postsplenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(4):399–405. doi: 10.1007/s10096-009-0870-x.
61. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(2):e6898. doi: 10.7759/cureus.6898.
62. Spleen Australia – Medical Recommendations [Internet]. Available from: [https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS\\_Spleen\\_Registry.pdf](https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS_Spleen_Registry.pdf)
63. Amlot PL, Grennan D, Humphrey JH. Splenic dependence of the antibody response to thymus-independent (TI-2) antigens. *Eur J Immunol.* 1985;15(5):508–12. doi:10.1002/eji.1830150516.
64. Gupalova T, Leontieva G, Kramskaya T, Grabovskaya K, Kuleshevich E, Suvorov A. Development of experimental pneumococcal vaccine for mucosal immunization. *PLoS One.* 2019;14(6): e0218679. doi:10.1371/journal.pone.0218679.
65. Kanhutu K, Jones PA, Cheng AC, Grannell L, Best E, Spelman DW. Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2017;47(8):848–55. doi:10.1111/imj.13348.
66. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunot.* 2017;13(2):359–68. doi:10.1080/21645515.2017.1264797.
67. Centers for Disease Control and Prevention - recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2019 [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>.
68. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984, 288(6430):1567–70. doi: 10.1136/bmj.288.6430.1567.
69. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med.* 1986, 314(25):1593–9. doi: 10.1056/NEJM198606193142501.
70. Lau JSY, Korman TM, Woolley I. Life-long antimicrobial therapy: where is the evidence? *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2601–12. doi:10.1093/jac/dky174.

Надійшла 18.04.20