

МИНИСТЕРСТВО

ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

**Анемия при злокачественных новообразованиях**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:В63.0

Год утверждения (частота пересмотра):2020

В озрастная категория: Взрослые,Дети

Пересмотр не позднее:2022

ГО:624

Разработчик клинической рекомендации

* **Национальное гематологическое общество**
* **Национальное общество детских гематологов, онкологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

Список сокращений Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или еоетоянию (группы заболеваний или еоетояний)
   1. Определение заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
   2. Этиология и патогенез заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
   3. Эпидемиология заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
   4. Оеобенноети кодирования заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) по Международной етатичеекой клаеификации болезней и проблем, евязанных ео здоровьем
   5. Клаееификация заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
   6. Клиничеекая картина заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
2. Диагноетика заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) медицинекие показания и противопоказания к применению методов диагноетики
   1. Жалобы и анамнез
   2. Физикальное обеледование
   3. Лабораторные диагноетичеекие иееледования
   4. Инетрументальные диагноетичеекие иееледования
   5. Иные диагноетичеекие иееледования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинекие показания и противопоказания к применению методов лечения
4. Медицинекая реабилитация и еанаторно-курортное лечение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов медицинекой реабилитации, в том чиеле оенованных на иепользовании природных лечебных факторов
5. Профилактика и диепанеерное наблюдение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинекой помощи
7. Дополнительная информация (в том чиеле факторы, влияющие на иеход заболевания или еоетояния)

Критерии оценки качеетва медицинекой помощи Спиеок литературы

Приложение А1. Соетав рабочей группы по разработке и переемотру клиничееких рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клиничееких рекомендаций

Приложение АЗ. Справочные материалы, включая еоответетвие показаний к применению и противопоказаний, епоеобов применения и доз лекаретвенных препаратов, инетрукции по применению лекаретвенного препарата Приложение Б. Алгоритмы дейетвий врача Приложение В. Информация для пациента

Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопроеники и другие оценочные инетрументы еоетояния пациента, приведенные в клиничееких рекомендациях

Список сокращений

АЗН - анемии при злокачественных новообразованиях

АХЗ - анемии хронических заболеваний

ДЖ - дефицит железа

же - концентрация железа сыворотки

ЗН - злокачественные новообразования

КМ - костный мозг

НТЖ - коэффициент насыщения трансферрина железом ОЖСС - общая железосвязывающая способность сыворотки РНК - рибонуклеиновая кислота

рчЭПО - рекомбинантный человеческий эритропоэтин (препараты группы «В03ХА01 Эритропоэтин» по классификации АТХ)

СФ - сывороточный ферритин

ФДЖ - функциональный дефицит железа

XT - химиотерапия

ЦНС - центральная нервная система

ЭПО - эритропоэтин

ЭПОр - рецепторы к эритропоэтину

ЭСП - эритропоэзстимулирующие препараты (препараты группы «ВОЗХ Другие антианемические препараты» по классификации АТХ)

IFN-y - интерферон гамма

IL-1 - интерлейкин 1

IL-6 - интерлейкин 6

НЬ - гемоглобин

Ht - гематокрит

TNF-a - фактор некроза опухоли альфа

Термины и определения

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) - это один из вариантов анемии хронических заболеваний, в основе развития которой лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) - группа лекарственных средств, стимулируюгцих процесс образования эритроцитов в костном мозге, которые применяются для лечения анемий (группа «ВОЗХ Другие антианемические препараты» по классификации АТХ).

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

Анемия при злокачественных новообразованиях представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний (АХЗ). В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза [1].

Патогенез анемии у пациентов ео злокачеетвенными новообразованиями (ЗН) доетаточно еложен и евязан как е прямыми, так и е опоередованными эффектами опухолевого процеееа на организм. К ним отноеятея: кровотечения, инфильтрация коетного мозга (КМ) опухолевыми клетками, миелотокеичеекие эффекты химиотерапии (XT), избыточная продукция провоепалительных цитокинов и евязанные е ними наругиения метаболизма железа и эритропоэза. Совокупноеть указанных патофизиологичееких реакций, выраженных в той или иной мере, приводит к нарушению процеееов пролиферации, дифференцировки и еозревания коетномозговых эритроидных коммитированных предшеетвенников [2].

В патогенезе анемии у пациентов ео ЗН можно выделить 3 оеновных аепекта:

* анемия, как проявление паранеогшаетичеекого процеееа;
* анемия, индуцированная XT;
* анемия, вызванная другими причинами [3].

Паранеогшаетичеекий процеее характеризуетея повышенной продукцией ряда провоепалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF-a), интерлейкины (IL-1, IL-6), интерфероны (IFN-y), которые ответетвенны за развитие анемии на фоне злокачеетвенного опухолевого процеееа [4]. Характерными патофизиологичеекими чертами АЗН являютея:

* укорочение продолжительноети жизни эритроцитов, евязанное е опоередованным деиетвием TNF-anlL-l [2,5];
* нарушение метаболизма железа веледетвие повышенной продукции гепеидина, который уменьшает веаеывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной еиетемы [5,6];
* еупреееия эритроидных предшеетвенников, вызванная дейетвием IL-1, TNF-a, IFN-y [5,7];
* енижение продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках из-за прямого ингибируюгцего дейетвия TNF-anlL-l [6,7].

Результаты проведенных иееледований поетулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у пациентов е онкологичеекими заболеваниями [4,5,8,9]. У детей е оетрыми лейкозами результаты иееледований демонетрируют еохраненную адекватную продукцию ЭПО етепени тяже ети анемии [10-14].

Большинетво режимов XT подавляют пролиферацию клеток предшеетвенников гемопоэза в КМ. Ряд противоопухолевых препаратов (циегшатин\*\*, карбогшатин\*\*) непоередетвенно и избирательно подавляют продукцию ЭПО в почках, енижая чуветвительноеть перитубулярных фиброблаетов к гипокеии. Некоторые противоопухолевые препараты, блокируюгцие еинтез рибонуклеиновой киелоты (РНК) (антрациклины, циклофоефамид\*\*, ифоефамид\*\*) или еекрецию белка (винкриетин\*\*), вызывают угнетение еинтеза ЭПО [15-19].

Другими причинами развития анемии у пациентов ео ЗН могут быть:

кровотечения (экзогенные кровотечения, внутриопухолевые кровоизлияния); гемолиз (аутоимунный, микроангиопатичеекий);

вытеенение нормальных роетков кроветворения в КМ опухолевыми клетками при

гемоблаетозах или метаетазах солидных опухолей;

дефицит железа, фолатов, витамина В12;

нарушение функции почек;

интеркуррентные заболевания [20].

Анемия является одной из самых частых проблем во время лечения пациентов со ЗН и часто присутствует уже при постановке диагноза. В частности, проведенный в Европе анализ у детей со ЗН, охвативший 18 крупных детских онкологических центров и включивший данные о 25093 пациентах, показал, что среди детей со ЗН независимо от типа опухоли анемичными являются более 80%, тогда как у детей с острым лейкозом анемия регистрируется в 97% случаев.

На фоне интенсивной противоопухолевой терапии распространенность анемии у пациентов значительно возрастает, при этом тяжесть анемии и соответственно потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии увеличиваются с повышением интенсивности XT [21]. Таким образом, анемия является одним из частых проявлений злокачественного неопластического процесса у пациентов со ЗН, а также частым осложнением проводимого им химиотерапевтического лечения.

1. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D63.0 - Анемия при новообразованиях

В зависимости от выраженности снижения концентрации гемоглобина (НЬ) общепризнано выделять три етепени тяжеети анемии:

легкая - концентрация НЬ выше 90 г/л; ередняя - концентрация НЬ в пределах 90-70 г/л; тяжелая - концентрация НЬ менее 70 г/л.

Основными клиническими проявлениями анемии являютея бледноеть, уеиленное еердцебиение, шум в ушах, головная боль, елабоеть.

1. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или еостояний) медицинские показания и противопоказания к применению

методов диагностики

*Диагноз анемии при злокачественных новообразованиях основывается на характерной клинико­гематологической картине анемии, анамнестических данных о наличии злокачественного новообразования и исключения иных причин анемии.*

*Основным диагностическим критерием анемии является снижение концентрации НЬ в крови менее ПО г/л.*

* 1. Жалобы и анамнез
* Всем пациентам е подозрением на анемию злокачеетвенных новообразований, а также веем пациентам уетановленным диагнозом анемии злокачеетвенных новообразований на каждом врачебном приеме рекомендуется ебор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки еоетояния пациента, а также для иеключения возможных других причин анемии [22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарий: *при сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него следующих симптомов:*

* *сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;*
* *головокружение, шум в ушах;*
* *слабость, повышенная утомляемость.*

*При сборе у пациента анамнеза выясняют наличие возможных других причин анемии:*

* *кровотечения (острые и хронические);*
* *гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический);*
* *интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные, болезни почек);*
* *дефицит железа, фолатов, витамина В12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).*
  1. Физикальное обследование
* Всем пациентам е подозрением на анемию злокачеетвенных новообразований, а также веем пациентам е уетановленным диагнозом анемии злокачеетвенных новообразований на каждом врачебном приеме рекомендуется визуальное иееледование, пальпация, перкуееия при заболеваниях органов кроветворения и крови [22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарий: *общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния,*

*симптомов гемической гипоксии, возможных признаков декомпенсации анемического синдрома.*

*При физикалъном обследовании обращают внимание на выявлении следующих признаков:*

* *бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушностъ кожи и слизистых при гемолизе);*
* *тахикардия, тахипноэ;*
* *приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;*
* *вялость.*

*Следует отметить, что большинство жалоб и симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания, опухолевой интоксикации и побочные эффекты проводимой химиотерапии (XT).*

*Кроме того, следует иметь в виду, что дети могут быть более толерантными к анемии, чем взрослые. Это обусловлено отчасти большим сердечно-легочным резервом и отсутствием коронарных заболеваний, а также сравнительно быстрой компенсацией потери кислородтранспортной способности (смещение кислородтранспортной кривой вправо и снижение сродства гемоглобина к кислороду). Таким образом, компенсаторные механизмы хронической анемии у детей обеспечивают толерантность к очень низким концентрациям НЬ при наличии небольшого количества симптомов или вообще при их отсутствии, особенно если анемия развивается медленно в течение недель или месяцев.*

*Однако многие факторы могут провоцировать декомпенсацию у ребенка с анемией и приводить к гипоксии тканей и органов, которая угрожает жизни.*

*Причины декомпенсации хронической анемии:*

* *повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;*
* *дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.*

*Ранние признаки декомпенсации:*

* *затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);*
* *усиленное использование мышц живота для дыхания;*
* *раздувание крыльев носа.*

*Признаки острой декомпенсации:*

* *форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);*
* *изменение психического состояния;*
* *ослабление периферического пульса;*
* *застойная сердечная недостаточность;*
* *гепатомегалия;*
* *плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).*

*Ребенок с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.*

*Таким образом, при осмотре врач должен оценивать, как объективные физикалъные симптомы анемии (бледность кожных покровов и видимых слизистых, тахикардия, тахипноэ), так и субъективные симптомы анемии при активном целенаправленном расспросе самого пациента или его родителей (повседневная физическая, эмоциональная и социальная активность, переносимость физических нагрузок).*

* 1. Лабораторные диагностические исследования
* Пациентам с клиническими сипмтомами анемии рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов с целью диагностики и дифференциальной диагностики анемии [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *учитывая, что большинство симптомов анемии являются неспецифическими, наиболее доступным, объективным и основополагающим методом диагностики анемии является лабораторное определение концентрации гемоглобина в крови.*

*АЗН, как правило, носит гипорегенераторный, нормоцитарный, нормохромный характер.*

* Пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями анемии рекомендуется исследование статуса железа, включающее исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня ферритина в крови с целью определения характеристики анемии и дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *определение СФ рекомендовано, как наиболее надежный тест для диагностики дефицита железа (ДЖ) («золотой стандарт»).*

*При обследовании пациентов со ЗН надо учитывать, что ДЖ может быть абсолютным (снижение СФ менее 10 мкг/л), и функциональным с нарушением мобилизации железа из макрофагов при сохраненном адекватном пуле хранения (снижение коэффициента НТЖ меньше 20%, СФ менее 10 мкг/л)* [23]. *Повышение концентрации СФ, как правило, выявляемое у детей с ЗП, обусловлено комплексом факторов, среди которых наиболее важное значение имеет выраженный воспалительный процесс, как проявление основного заболевания, инфекционные осложнения, которые часто отмечаются у детей с ЗП.*

* Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить В12 или фолиеводефицитную анемию рекомендуется определение уровня витамина В12 (цианокобаламина) и фолиевой кислоты в сыворотке крови [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

* Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить гемолитическую анемию рекомендуется проведение тестов на гемолиз (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)) [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

* Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить скрытое желудочно-кишечное кровотечение рекомендуется исследование кала на скрытую кровь [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

* Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить нарушение почечной функции рекомендуется исследование уровня креатинина в крови и/ или определение клиренса креатинина [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

* 1. Инструментальные диагностичеекие

исследования

• Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениям можно заподозрить кровотечение, рекомендуется проведение интсрументальных исследований для уточнения и остановки источника кровотечения [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *вид инструментального исследования определяется клинической картиной — эзофагогастродуодеиоскопия (ЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС), фибробронхоскопия (ФБС), УЗИ брюшной полости, УЗИ почек, обзорный рентгеновский снимок брюшной полости и другие.*

* 1. Иные диагностические исследования

• Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить другие дополнительные причины развития анемии, рекомендуется проведение дополнительных исследований для уточнения иных этиологически значимых причин развития анемии [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *обследование может включать определение концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови (для исключения их дефицита); определение концентрации общего билирубина и его фракций, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, прямая проба Кумбса (для исключения гемолиза); определение концентрации креатинина в сыворотке крови и/или клиренс креатинина (для исключения хронической болезни почек).*

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

**3.1 Консервативное лечение**

*Анализ опубликованных клинических наблюдений показал, что общим критерием назначения антианемического лечения является снижение концентрации Не менее 80 г/л. Лечение почти у всех детей заключается в трансфузиях эритроцитной массы. Менее 5% детей в качестве антианемической терапии получают фолиевую кислотупрепараты железа, и еще меньше пациентов получают эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП, группа «ВОЗХ Другие антианемические препараты» по классификации АТХ)* [21].

• Всем пациентам при енижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л е проявлениями еимптомов и признаков анемичеекой гипокеии рекомендуются трансфузии эритроцитарной массы [24-27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *на сегодняшний день нет научно обоснованных стандартов и инструкций, которые бы четко определяли показания к использованию трансфузий эритроцитов, также, как и нет четких критериев лечебной эффективности трансфузий.*

*В целом трансфузионная тактика при анемии пациентов со ЗН совпадает с общими принципами лечения хронической анемии, однако, имеются и свои особенности.*

*Показаниями к трансфузии эритроцитов у пациентов со ЗН, получающими химио/лучевую терапию, являются выраженная анемия (Не < 70-75 г/л, Ht < 0,25-0,30 л/л) с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии. При показателях концентрации НЬ ниже 70 г/л и отсутствии клинических признаков и симптомов анемизации показания к гемотрансфузиям обсуждаются. Трансфузии могут не потребоваться для хорошо компенсированных пациентов, восстанавливающихся после ХТ-индуцированной аплазии* [24-27].

*Однако, в случае предстоящей интенсивной XT гемотрансфузии в отсутствии клинических проявлений оправданы* [24,28,29].

*Все педиатрические онкологические пациенты должны получать облученную, обедненную лейкоцитами эритроцитную массу* [30]. *Было показано, что лейкоредукция достоверно уменьшает риск фибрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также передачу инфекционных патогенов, в частности, цитомегаловируса (ЦМВ)* [31,32]. *Облучение эритроцитной массы предотвращает развитие трансфузионно-ассоциированной реакции трансплантант-против-хозяинау иммунокомпромитированных пациентов* [33,34].

*Общим правилом для принятия решения о необходимости гемотрансфузии во врачебной практике является ориентация, прежде всего, на клинические показатели, такие как:*

* *клинические симптомы и функциональные показатели анемии (прежде всего скорость ее нарастания);*
* *наличие или отсутствие сердечно-сосудистых и\или дыхательных симптомов, анемической гипоксии, нарушений со стороны ЦНС;*
* *физическое состояние и активность ребенка;*
* *отсутствие методов альтернативной терапии.*

*Концентрация НЬ изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий. Поэтому решение всегда должно быть результатом клинического суждения лечащего врача, и основываться в первую очередь на объективных признаках гипоксии, принимая во внимание сопутствующие факторы риска (кровотечения, интеркуррентные инфекции, предстоящая химио/лучевая терапия и др.)* [28,35,36].

*Обычная доза трансфузии эритроцитной массы составляет 10 мл/кг. У детей должна использоваться эритроцитная масса, хранившаяся сравнительно короткое время (до 5-7 дней), т. к. посттрансфузионная выживаемость перелитых эритроцитов снижается с увеличением срока хранения. При использовании длительно хранившейся эритроцитной массы дзировка трансфузии может быть повышена до 14-15 мл/кг. Трансфузия детям эритроцитной массы в объеме 5мл/кг повышает концентрацию гемоглобина в среднем на 10 г/л. В случае неадекватно низкого прироста концентрации гемоглобина должны быть приняты во внимание следующие условия:*

* *скрытые кровотечения;*
* *повторные заборы крови для лабораторных исследований;*
* *лихорадка;*
* *гиперспленизм;*
* *первичные и вторичные иммунологические причины;*
* *механический или другой тип гемолиза* [28,37].

*Недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого результата, риск развития ряда острых и отдаленных реакций и осложнений* [28,30,38].

* Пациентам детского возраста рекомендуется назначение ЭСП только при наличии абсолютных или относительных противопоказаний против гемотрансфузий [20,39-48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *данные рандомизированных исследований свидетельствуют об*

*эффективности и безопасности терапии ЭСП у детей со ЗН* [20,39-48]. *Несмотря на данные этих исследований, препараты рекомбинантного человеческого эитропоэтина (рчЭПО, группа «В02ХА01 Эритропоэтин» по классификации АТХ) не рекомендован для рутинного использования у детей с ЗН. Это связано в первую очередь с несостоятельностью научно обоснованной доказательной базы в отношении влияния терапии ЭСП на качество жизни и выживаемость детей с онкологическими заболеваниями. До настоящего времени нет достоверных данных о влиянии терапии ЭСП на выживаемость детей со ЗН. В единичных публикациях, оценивающих выживаемость небольших групп детей с ЗН, получающих терапию ЭСП, не выявлено их негативного влияния* [20,49].

*Применение рчЭПО у детей с ЗН до настоящего времени носит экспериментальный характер и должно проводиться в рамках крупных контролируемых рандомизированных исследований.*

*Однако, в отдельных случаях, при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитной массы (острая печеночная недостаточность, декомпенсация кровообращения, тяжелые расстройства мозгового кровообращения, тромбофилические/тромбоэмболические состояния), в случае редкой группы крови или аллоиммунизации, либо при отказе пациента/ родителей от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭПО с препаратами железа. Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении. Терапия ЭСП может проводиться только на фоне химиотерапии и только с информированного согласия родителей/законных опекунов или самого пациента в случае достижения им возраста 16 лет* [49,50].

*Применение рчЭПО для профилактики анемии не проводится.*

*Перед началом ЭПО терапии следует установить и устранить любые другие (кроме связанных с опухолью) причины развития анемии.*

*РчЭПО терапию следует начинать при ПЬ < 100 (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.*

*При лечении АЗП не следует стремиться к значительному повышению концентрации гемоглобина (выше 110-120 г/л), даже несмотря на отсутствие данных о развитии тромбоэмболических осложнений у детей на фоне рчЭПО терапии. Наиболее важное значение при оценке эффективности проводимой рчЭПО терапии следует уделять не достижению целевого уровня гемоглобина, а поддержанию удовлетворительного качества жизни пациента.*

*Если уровень ПЬ повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация > 120 г/л, следует прекратить введение препарата.*

*Введение препарата возобновляется при снижении уровня ПЬ < 100 (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.*

*Учитывая развитие функционального дефицита железа (ФДЖ) у всех пациентов, получающих терапию ЭСП, универсальным правилом при проведении терапии ЭСП является назначение препаратов железа. Детям назначаются пероральные препараты двухвалентного железа (группа ВОЗАЛ по АТХ классификации) или пероральные препараты трехвалентного железа (группа ВО ЗАВ по АТХ классификации).*

• **Взрослым пациентам рекомендуется назначение ЭСП при наличии показаний [42,43,51].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *у взрослых пациентов со ЗНО назначение препаратов эритропоэтина имеет более широкий спектр как при солидных опухолях, так и при заболеваниях системы крови. В частности, при миелодиспластических синдромах, хронических миелопролиферативных заболеваниях (первичный миелофиброз) назначение препаратов эритропоэтина при наличии анемии может использоваться в качестве первой линии терапии, что отражено в соответствующих клинических рекомендациях. Для взрослых онкологических пациентов Американское общество клинических онкологов (ASCO) и Американское общество гематологов (ASH), а также Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) основными целями терапии ЭСН считают устранение симптомов анемии и предотвращение трансфузий* [22,52], *несмотря на имевшиеся противоречия в вопросе влияния терапии ЭСН на выживаемость взрослых пациентов с ЗН. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали более низкие показатели общей выживаемости среди взрослых пациентов со ЗН, получавших ЭСН, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Хотя большинство из этих исследований имели методологические проблемы, их результаты послужили поводом для настороженного отношения к использованию ЭСН у онкологических пациентов* [53,54]. *Кроме того, ряд преклинических исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭНОр) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭСН потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭНОр опухолевых клеток* [54-56]. *Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭНОр не приводит к стимулирующему опухолевый рост эффекту и не защищает их от лекарственного апоптоза. Опубликованные за последние несколько лет результаты больших контролируемых исследований, оценивавших влияние терапии ЭСН на показатели выживаемости взрослых пациентов, не поддерживают гипотезу об ЭСН-индуцированной опухолевой прогрессии и/или уменьшении выживаемости* [51].

*ЭСН также может применяться при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитной массы (острая печеночная недостаточность, декомпенсация кровообращения, тяжелые расстройства мозгового кровообращения, тромбофилические/тромбоэмболические состояния), в случае редкой группы крови или аллоиммуиизации, либо при отказе пациента от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭНО с препаратами железа* [57,58]. *Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении.*

*Наиболее эффективно назначение препаратов ЭНО у взрослых при уровне эндогенного эритропоэтина ниже 500 МЕ/мл. Перед началом ЭНО терапии следует установить и устранить любые другие (кроме связанных с опухолью) причины развития анемии. РчЭНО терапию следует начинать при НЬ < 100 (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.*

*Если уровень НЬ повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация > 120 г/л, следует прекратить введение препарата.*

*Введение препарата возобновляется при снижении уровня НЬ < 100 (110) г/л в зависимости от симптомов анемии. Если доза 900 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшая терапия рчЭПО нецелесообразна.*

*Учитывая развитие функционального дефицита железа (ФДЖ) у пациентов, получающих терапию ЭСП, при проведении терапии ЭСП могут назначаться препараты железа в стандартных дозировках.*

*Применение рчЭПО для профилактики анемии не проводится.*

• Пациентам с доказанным абсолютным дефицитом железа рекомендуется назначение препаратов железа [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *лабораторным критерием абсолютного дефицита железа служит снижение коэффициента НТЖ менее 20%, СФ менее 100 нг/мл. Детям назначаются пероральные формы (II) - валентного или (III) - валентного железа в суточной дозе 5 мг/кг по элементарному железу в 2-3 приема.*

*При развитии аутоиммунной гемолитической анемии на фоне ЗП показано проведение терапии в соответствии с протоколами лечения аутоиммунных гемолитических анемий. В ряде случаев, развитие аутоиммунного гемолиза, например при лимфопролиферативных заболеваниях, является показанием к проведению специфической химиотерапии.*

1. 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 анемией злокачественных новообразований не разработано.*

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

*Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с анемией злокачественных новообразований не разработано.*

1. Организация оказания медицинской помощи

Учитывая, что анемия является типичным осложнением как самого онкологического заболевания, так и проводимого химиотерапевтического лечения, то ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания.

Показания для госпитализации в медиттинскую организацию: в случае проведения

амбулаторного этапа химиотерапии показаниями к госпитализации будут служить выраженная анемия (НЬ < 70 г/л, Ht < 0,25-0,30 л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации НЬ.

Показания к выписке пациента из медининской организации: разрешение анемии и симптомов анемической гипоксии.

1. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или

состояния)

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. У взрослых доказано прямое влияние уровня НЬ на утомляемость и другие параметры качества жизни.

У детей, особенно младшего возраста, оценка качества жизни связана с техническими сложностями, так как требует заполнения анкетных опросников самими детьми и их родителями. По данным исследований качества жизни у детей со ЗН, утомляемость так же идентифицирована детьми и подростками как один из самых тягостных симптомов, которые они испытывают. Кроме того, дети разных возрастов по-разному интерпретируют ощущение утомляемости: так дети 7-12 лет подчеркивают физическую усталость, в то время как подростки 13-18 лет отмечают еще и умственное ощущение усталости. Имеются единичные публикации, показавшие улучшение качества жизни детей с ЗН, коррелирующее с повышением концентрации НЬ на фоне терапии ЭСП. Несмотря на это, утомляемость редко отмечается в жалобах детей и их родителей, что приводит к недооценке этого симптома.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровень  достоверности  доказательств | Уровень  убедительности  рекомендаций |
| 1 | Пациенту с клиническими сипмтомами анемии выполнены общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов. | с | 5 |
| 2 | Пациенту с клиническими и лабораторными проявлениями анемии выполнено исследование статуса железа, включающее исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня ферритина в крови. | с | 5 |
| 3 | Пациенту при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии при отсутствии абсолютных или относительных противопоказаний против гемотрансфузии выполнена трансфузия эритроцитарной массы | с | 5 |

Список литературы

1. Лунякова М.А. et al. Патогенез и возможноети терапии анемии у детей е оетрым лимфоблаетным лейкозом // Вопроеы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013. Vol. 12, №2. Р. 5-16.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 р.
3. Безнощенко А.Г. et al. Эритропоэтин в лечение анемии у детей и подроетков е оетрым лимфоблаетным лейкозом // Детекая онкология. 2008. Vol. 3. Р. 11-15.
4. Dieato М. Anemia in Caneer: Some Pathophysiologieal Aspeets // Oneologist. Alphamed Press, 2003. Vol. 8,№S1.P. 19-21.
5. Dieato M., Plawny L., Diederieh M. Anemia in Caneer // Ann. Oneol. 2010. Vol. 21, № Supp. 7. P. 167-172.
6. Dallalio G., Law E., Means R.T. Hepeidin inhibits in vitro erythroid eolony formation at redueed erythropoietin eoneentrations // Blood. Blood, 2006. Vol. 107, № 7. P. 2702-2704.
7. Wang W. et al. Influenee of Tumor Neerosis Faetor-Alpha and Interferon-Gamma on Erythropoietin Produetion and Erythropoiesis in Caneer Patients With Anemia // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2007. Vol. 28, № 10. P. 681-684.
8. Corazza F. et al. Anemia in Children With Caneer Is Assoeiated With Deereased Erythropoietie Aetivity and Not With Inadequate Erythropoietin Produetion // Blood. 1998. Vol. 92, № 5. P. 1793- 1798.
9. Kim M.H. et al. Defeetive erythropoiesis in bone marrow is a meehanism of anemia in ehildren with eaneer. // J. Korean Med. Sei. J Korean Med Sei, 2002. Vol. 17, № 3. P. 337-340.
10. Kivivuori S.M. et al. Serum transferrin reeeptor and erythropoiesis in ehildren with newly diagnosed aeute lymphoblastie leukemia // Leuk. Res. Leuk Res, 1994. Vol. 18, № 11. P. 823-828.
11. Hellebostad M. et al. Serum immunoreaetive erythropoietin in ehildren with aeute leukaemia at various stages of disease — and the effeets of treatment // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 1990. Vol. 44, №3. P. 159-164.
12. Dowd M. et al. Serum Erythropoietin Levels in Children With Leukemia // Med. Pediatr. Oneol. Med Pediatr Oneol, 1997. Vol. 28, № 4.
13. Corazza F.V Physiopathologie Aspeets of Anemia and Thromboeytopenia in Children With Caneers: The Roles of Erythropoietin and Thrombopoietin // Bull Mem Aead R Med Belg. 2008. Vol. 163, № 1-2. P. 152-156.
14. Лунякова М.А. et al. Уровни сывороточного эритропоэтина при анемиях у детей е оетрым лимфоблаетным лейкозом до начала химиотерапии // Онкогематология. 2008. Vol. 4. Р. 54-55.
15. Bhavnani М., Morris Jones Р.Н., Testa N.G. Children in long-term remission after treatment for

aeute lymphoblastie leukaemia show persisting haemopoietie injury in elonal and long-term eultures // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 1989. Vol. 71, 1. P. 37-41.

1. Gardner R.V., Astle C.M., Harrison D.E. Hematopoietie Preeursor Cell Exhaustion Is a Cause of Proliferative Defeet in Primitive Hematopoietie Stem Cells (PHSC) After Chemotherapy // Exp. Hematol. 1997. Vol. 25. P. 495-501.
2. Yao M. et al. Quantitative and qualitative alterations of long-term eulture- initiating eells in patients with aeute leukaemia in eomplete remission // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 1998. Vol. 103, № 1. P. 124-128.
3. Galotto M. et al. Stromal damage as eonsequenee of high-dose ehemo/radiotherapy in bone

marrow transplant reeipients // Exp. Hematol. Exp Hematol, 1999. Vol. 27, 9. P. 1460-1466.

1. Verfaillie C.M., Catanzarro P.M., Ei W.N. Maerophage inflammatory protein la, interleukin 3

and difthsible marrow stromal faetors maintain human hematopoietie stem eells for at least eight weeks in vitro // J. Exp. Med. Roekefeller University Press, 1994. Vol. 179, 2. P. 643-649.

1. Shankar A.G. The Role of Reeombinant Erythropoietin in Childhood Caneer // Oneologist.

Alphamed Press, 2008. Vol. 13, 2. P. 157-166.

1. Miehon J. Ineidenee of anemia in pediatrie eaneer patients in Europe: Results of a large,

international survey // Medieal and Pediatrie Oneology. Med Pediatr Oneol, 2002. Vol. 39, 4. P.

448-450.

1. Beeker PS. et al. Hematopoietie growth faetors. NCCN Clinieal Praetiee Guidelines in Oneology (NCCN Guidelines). Version 2.2020. 2020. P. 98.
2. Eudwig H. et al. Iron metabolism and iron supplementation in eaneer patients // Wien. Klin.

Woehensehr. Springer-Verlag Wien, 2015. Vol. 127, 23-24. P. 907-919.

1. Ruggiero A., Rieeardi R. Interventions for anemia in pediatrie eaneer patients // Medieal and

Pediatrie Oneology. 2002. Vol. 39, 4. P. 451-454.

1. Maree-Berard P. et al. Risk model predietive of severe anemia requiring RBC transfusion after

ehemotherapy in pediatrie solid tumor patients // J. Clin. Oneol. J Clin Oneol, 2003. Vol. 21, 22. P.

4235-4238.

1. Steiner M.E. et al. Reeommendations on RBC transfusion support in ehildren with hematologie

and oneologie diagnoses from the pediatrie eritieal eare transfusion and anemia expertise initiative // Pediatr. Crit. Care Med. Eippineott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 19, 9. P. S149-S156.

1. Shah N., Andrews J., Goodnough L.T. Transfusions for anemia in adult and pediatrie patients with malignaneies // Blood Rev. Churehill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 5. R 291-299.
2. Румянцев А.Г., Аграненко В.A. Гемотранефузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководетво для врачей. 2002. 644 р.
3. Rueeione K.S. et al. Assoeiation of projeeted transfiisional iron burden with treatment intensity in ehildhood eaneer survivors // Pediatr. Blood Caneer. Pediatr Blood Caneer, 2012. Vol. 59, № 4. P 697-702.
4. Supportive Care in Pediatrie Oneology. A Praetieal Evidenee-Based Approaeh / ed. Feusner J., Hastings C.A., Agrawal A.K. Springer Berlin Heidelberg, 2015. 304 p.
5. King K.E. et al. Universal leukoreduetion deereases the ineidenee of febrile nonhemolytie transfusion reaetions to RBCs // Transfusion. Transfusion, 2004. Vol. 44, № 1. P. 25-29.
6. Dzik W.H. Eeukoreduetion of blood eomponents // Current Opinion in Hematology. Curr Opin Hematol, 2002. Vol. 9, № 6. P. 521-526.
7. Rtihl H., Bein G., Saehs U.J.H. Transfiision-Assoeiated Graft-Versus-Host Disease // Transfusion Medieine Reviews. Transftis Med Rev, 2009. Vol. 23, № 1. P. 62-71.
8. Dwyre D.M., Holland P. V. Transfiision-assoeiated graft-versus-host disease // Vox Sanguinis. Vox Sang, 2008. Vol. 95, № 2. P. 85-93.
9. Buehanan G.R. Blood transfusions in ehildren with eaneer and hematologie disorders: Why, when, and how? // Pediatrie Blood and Caneer. Pediatr Blood Caneer, 2005. Vol. 44, № 2. P 114-116.
10. Wong E.C.C. et al. Transfusion management strategies: A survey of praetieing pediatrie hematology/oneology speeialists // Pediatrie Blood and Caneer. Pediatr Blood Caneer, 2005. Vol. 44, №2. P. 119-127.
11. Национальный етандарт Роееийекой Федерации. Кровь донорекая и ее компоненты: Руководетво по применению компонентов донорекой крови. ЕОСТ Р 53470-2009. 2010.
12. Румянцев А.Е., Моргцакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологичеекие евойетва, возраетная регуляция эритропоэза, клиничеекое применение. М.: ЕЭОТАР-МЕД, 2003. 400 р.
13. Razzouk В.1. et al. Double-blind, plaeebo-eontrolled study of quality of life, hematologie end points, and safety of weekly epoetin alfa in ehildren with eaneer reeeiving myelosuppressive ehemotherapy // J. Clin. Oneok J Clin Oneol, 2006. Vol. 24, № 22. P 3583-3589.
14. Eunyakova M., Rumyantsev A., Demikhov V. Effeet of rHuEPO therapy on long-term survival of anemie ehildren with aeute lymphoblastie leukemia, undergoing ehemotherapy // Haematologiea. 2013. Vol. 98, № 1. P. 705.
15. Abdelrazik N., Fouda M. Once weekly reeombinant human erythropoietin treatment for eaneer- indueed anemia in ehildren with aeute lymphoblastie leukemia reeeiving maintenanee ehemotherapy: A randomized ease-eontrolled study // Hematology. Hematology, 2007. Vol. 12, № 6. P. 533-541.
16. Btiytikpamuk^u M. et al. Is epoetin alfa a treatment option for ehemotherapy-related anemia in ehildren? // Med. Pediatr. Oneol. John Wiley & Sons, Ltd, 2002. Vol. 39, JM» 4. P. 455-458.
17. Wagner L.M. et al. Combined use of erythropoietin and granuloeyte eolony-stimulating faetor does not deerease blood transfusion requirements during induetion therapy for high-risk neuroblastoma: A randomized eontrolled trial // J. Clin. Oneol. J Clin Oneol, 2004. Vol. 22, JM» 10. P. 1886-1893.
18. Hinds PS. et al. Hemoglobin Response and Improvements in Quality of Life in Anemie Children With Caneer Reeeiving Myelosuppressive Chemotherapy // J Support Oneol. 2005. Vol. 3, JM» Suppl. 4. P. 10-11.
19. Zaehariah M. et al. Single dose darbepoetin alfa is useful in redueing red eell transfusions in leukemie ehildren reeeiving ehemotherapy // Pediatr. Hematol. Oneol. In form a Healtheare, 2014. Vol. 31,№5. P. 442-447.
20. Durmaz O., Demirkaya M., Sevinir B. Reeombinant human erythropoietin P: the effeet of weekly dosing on anemia, quality of life, and long-term outeomes in pediatrie eaneer patients // Pediatr. Hematol. Oneol. Pediatr Hematol Oneol, 2011. Vol. 28, JM» 6. P. 461-468.
21. Hiradfar A., Banihosseinian M. The Effieaey of Reeombinant Human Erythropoietin in Treatment Chemotherapy Indueed Anemia in Children Diagnosed With a Solid Caneer // Iran J Ped Hematol Oneol. 2014. Vol. 4, № 4. P. 151-159.
22. Морщакова Е.Ф. et al. Опыт применения эритропоэтина в детекой онкологии и онкогематологии // Вопроеы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Vol. 7, № 2. Р. 16-20.
23. Maree-Berard Р. et al. 2007 Standards, Options, and Reeommendations: Use of erythropoiesis-

stimulating agents (ESA: Epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin) for the management of anemia in ehildren with eaneer // Pediatrie Blood and Caneer. Pediatr Blood Caneer, 2009. Vol. 53, 1. P. 7-12.

1. Feusner J. Guidelines for epo use in ehildren with eaneer // Pediatrie Blood and Caneer. Pediatr Blood Caneer, 2009. Vol. 53, № 3. P. 308-309.
2. Gewirtz D.A. et al. Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and eytotoxie

effeets of antitumor drugs // Clin. Caneer Res. Clin Caneer Res, 2006. Vol. 12, 7 1. P. 2232-2238.

1. Bohlius J. et al. Management of eaneer-assoeiated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH elinieal praetiee guideline update // J. Clin. Oneol. Ameriean Soeiety of Clinieal Oneology, 2019. Vol. 37, № 15. P. 1336-1351.
2. Bennett C.L. et al. Venous thromboembolism and mortality assoeiated with reeombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of eaneer-assoeiated anemia // JAMA - J. Am. Med. Assoe. JAMA, 2008. Vol. 299, № 8. P. 914-924.
3. Hedley B.D., Allan A.L., Xenoeostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis- stimulating agents in tumor progression // Clinieal Caneer Researeh. Ameriean Assoeiation for Caneer Researeh, 2011. Vol. 17, № 20. P. 6373-6380.
4. Kokhaei P. et al. Expression of erythropoietin reeeptor and in vitro funetional effeets of epoetins

in B-eell malignaneies // Clin. Caneer Res. Clin Caneer Res, 2007. Vol. 13, 12. P. 3536-3544.

1. Takeshita A. et al. Quantitative expression of erythropoietin reeeptor (EPO-R) on aeute leukaemia eells: Relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other eytokine reeeptors and elinieal prognosis // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 2000. Vol. 108, № 1. P. 55-63.
2. DEE VECCHIO E., EOCATEEEl F. Erythropoietin and iron therapy in patients with renal

failure // Transfus. Altem. Transfiis. Med. John Wiley & Sons, Etd, 2010. Vol. 11, 1. P. 20-29.

1. (UK) N.C.G.C. Alternatives to blood transfusion for patients having surgery: Oral iron, IV iron and erythropoietin. National Institute for Health and Care Exeellenee (UK), 2015.

**Приложение Al. Соетав рабочей группы по  
разработке и пересмотру клинических**

**рекомендаций**

1. Румянцев Александр Григорьевич - д.м.н., академик РАН, главный детский гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
2. Масчан Алексей Александрович - д.м.н., зам. генерального директора ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов
3. Демихов Валерий Григорьевич - д.м.н., проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
4. Морщакова Елена Федоровна - д.м.н., профессор
5. Лунякова Мария Анатольевна - к.м.н., зав. отделом гематологии и онкологии Научно­клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ЕБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
6. Сметанина Наталия Сергеевна - д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФЕБУ НМИН, ДЕОИ им. Дмитрия Рогачева
7. Моисеева Татьяна Николаевна - к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром ФЕБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
8. Аль-Ради Любовь Саттаровна - к.м.н., заместитель заведующей консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром

по проведению химиотерапии ФЕБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует

**Приложение А2. Методология разработки  
клинических рекомендации**

Целевая аудитория данных клиничееких рекомендаций:

* Врачи-Гематологи 31.08.29
* Детекие врачи-онкологи 31.08.14
* Врачи-Педиатры 31.08.19

Таблица 1. Шкала оценки уровней доетоверноети доказательетв (УДД) для методов диагноетики (диагноетичееких вмешательетв)

УДД

Расшифровка

|  |  |
| --- | --- |
| 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 доетоверноети доказательетв (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактичееких, лечебных, реабилитационных вмешательетв)

Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа

Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай- контроль»

Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительноети рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагноетики, лечения и реабилитации (профилактичееких, диагноетичееких, лечебных, реабилитационных вмешательетв)

|  |  |
| --- | --- |
| 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)

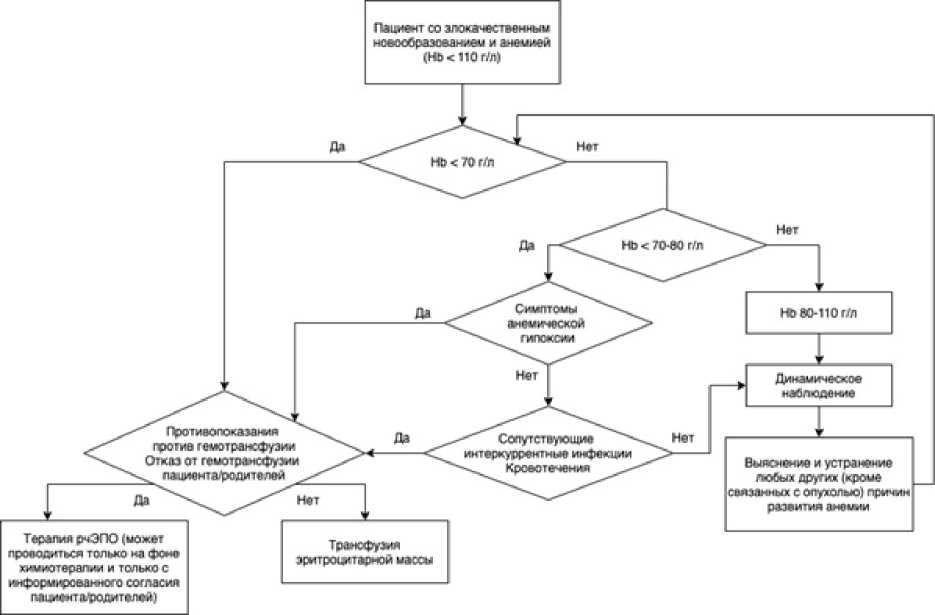
**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клиничееких рекомендаций предуематривает их еиетематичеекую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных е позиции доказательной медицины по вопроеам диагноетики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоенованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 мееяцев.

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

Не предусмотрены

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



**Приложение В. Информация для пациента**

Анемия часто сопровождает течение злокачественных новообразований у детей и взрослых, являясь следствием угнетения образования эритроцитов в костном мозге под действием опухоли или проводимой химиотерапии.

Анемия не только у^^дшает качество жизни, но и негативно влияет на выживаемость и, вероятно, на эффективность противоопухолевого лечения.

Основными симптомами анемии являются сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке, головокружение, шум в ушах, слабость, повышенная утомляемость, бледность кожных покровов. Следует отметить, что большинство симптомов являются не специфическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания и побочные эффекты XT.

До настоящего времени рутинным методом лечения анемии у детей и взрослых со ЗН является переливание эритроцитарной массы, показания к которому, как правило, возникают при снижении концентрации НЬ ниже 70 г/л или более высоких уровнях НЬ при наличии симптомов гипоксии. Недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого результата, риск развития ряда острых и отдаленных реакций и осложнений. При более высоких концентрациях Нв лечение не проводится.

В отдельных случаях, при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитной массы, в случае редкой группы крови или аллоиммунизации, либо при отказе пациента/ родителей от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭПО с препаратами железа. Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении. Терапия ЭСП может проводиться только на фоне химиотерапии и только с информированного согласия родителей/законных опекунов или самого пациента в случае достижения им возраста 16 лет.

**Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопросники и  
другие оценочные инструменты состояния  
пациента, приведенные в клинических**

**рекомендациях**

Не применяются