



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Анемия при злокачественных новообразованиях

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D63.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия:

ID

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 состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

A3H – анемии при злокачественных новообразованиях

AX3 – анемии хронических заболеваний

ДЖ – дефицит железа

ЖС – 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 «B03XA01 Эритропоэтин» по классификации АТХ)

СФ – сывороточный ферритин

ФДЖ – функциональный дефицит железа

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЭПО – эритропоэтин

ЭПОР – рецепторы к эритропоэтину

ЭСП – эритропоэзстимулирующие препараты (препараты группы «B03X Другие антианемические препараты» по классификации АТХ)

IFN- γ – интерферон гамма

IL-1 – интерлейкин 1

IL-6 – интерлейкин 6

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

TNF- α – 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, стимулирующих процесс образования эритроцитов в костном мозге, которые применяются для лечения анемий (группа «B03X Другие антианемические препараты» по классификации АТХ).

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

1.1 Определение заболевания или состояния (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].

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

Патогенез анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН) достаточно сложен и связан как с прямыми, так и с опосредованными эффектами опухолевого процесса на организм. К ним относятся: кровотечения, инфильтрация костного мозга (КМ) опухолевыми клетками, миелотоксические эффекты химиотерапии (ХТ), избыточная продукция провоспалительных цитокинов и связанные с ними нарушения метаболизма железа и эритропоэза. Совокупность указанных патофизиологических реакций, выраженных в той или иной мере, приводит к нарушению процессов пролиферации, дифференцировки и созревания костномозговых эритроидных коммитированных предшественников [2].

В патогенезе анемии у пациентов со ЗН можно выделить 3 основных аспекта:

- анемия, как проявление паранеопластического процесса;
- анемия, индуцированная ХТ;
- анемия, вызванная другими причинами [3].

Паранеопластический процесс характеризуется повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины (IL-1, IL-6), интерфероны (IFN- γ), которые ответственны за развитие анемии на фоне злокачественного опухолевого процесса [4]. Характерными патофизиологическими чертами АЗН являются:

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов, связанное с опосредованным действием TNF- α и IL-1 [2,5];
- нарушение метаболизма железа вследствие повышенной продукции гепсидина, который уменьшает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы [5,6];
- супрессия эритроидных предшественников, вызванная действием IL-1, TNF- α , IFN- γ [5,7];
- снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках из-за прямого ингибирующего действия TNF- α и IL-1 [6,7].

Результаты проведенных исследований постулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями [4,5,8,9]. У детей с острыми лейкозами результаты исследований демонстрируют сохраненную адекватную продукцию ЭПО степени тяжести анемии [10–14].

Большинство режимов ХТ подавляют пролиферацию клеток предшественников гемопоэза в КМ. Ряд противоопухолевых препаратов (цисплатин**, карбоплатин**) непосредственно и избирательно подавляют продукцию ЭПО в почках, снижая чувствительность перитубулярных фибробластов к гипоксии. Некоторые противоопухолевые препараты, блокирующие синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) (антрациклины, циклофосфамид**, ифосфамид**) или секрецию белка (винкристин**), вызывают угнетение синтеза ЭПО [15–19].

Другими причинами развития анемии у пациентов со ЗН могут быть:

- кровотечения (экзогенные кровотечения, внутриопухолевые кровоизлияния);
- гемолиз (аутоимунный, микроангиопатический);
- вытеснение нормальных ростков кроветворения в КМ опухолевыми клетками при гемобластозах или метастазах солидных опухолей;
- дефицит железа, фолатов, витамина B12;
- нарушение функции почек;
- интеркуррентные заболевания [20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 ХТ [21]. Таким образом, анемия является одним из частых проявлений злокачественного неопластического процесса у пациентов со ЗН, а также частым осложнением проводимого им химиотерапевтического лечения.

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

D63.0 – Анемия при новообразованиях

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от выраженности снижения концентрации гемоглобина (Hb) общепризнано выделять три степени тяжести анемии:

- легкая - концентрация Hb выше 90 г/л;
- средняя - концентрация Hb в пределах 90-70 г/л;
- тяжелая - концентрация Hb менее 70 г/л.

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

Основными клиническими проявлениями анемии являются бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головная боль, слабость.

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

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

Основным диагностическим критерием анемии является снижение концентрации Hb в крови менее 110 г/л.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на анемию злокачественных новообразований, а также всем пациентам установленным диагнозом анемии злокачественных новообразований на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для исключения 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 B12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на анемию злокачественных новообразований, а также всем пациентам с установленным диагнозом анемии злокачественных новообразований на каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия 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 физикальном обследовании обращают внимание на выявлении следующих признаков:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушность 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 (ХТ).

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 Нb 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 надгрудным 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 физикальные 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).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с клиническими симптомами 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 ЗН, обусловлено комплексом факторов, среди которых наиболее важное значение имеет выраженный воспалительный процесс, как проявление основного заболевания, инфекционные осложнения, которые часто отмечаются у детей с ЗН.

- 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)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.5 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 B12 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).

3. 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 Hb менее 80 г/л. Лечение почти у всех детей заключается в трансфузиях эритроцитарной массы. Менее 5% детей в качестве антианемической терапии получают фолиевую кислоту**, препараты железа, и еще меньше пациентов получают эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП, группа «B03X Другие антианемические препараты» по классификации АТХ) [21].

- Всем пациентам при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии **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 ($Hb \leq 70-75$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л) с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии. При показателях концентрации Hb 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 ХТ гемотрансфузии в отсутствии клинических проявлений оправданы [24,28,29].

Все педиатрические онкологические пациенты должны получать облученную, обедненную лейкоцитами эритроцитарную массу [30]. Было показано, что лейкоредукция достоверно уменьшает риск фебрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также передачу инфекционных патогенов, в частности, цитомегаловируса (ЦМВ) [31,32]. Облучение эритроцитарной массы предотвращает развитие трансфузионно-ассоциированной реакции трансплантат-против-хозяина у 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 Hb 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 эритропоэтина (рчЭПО, группа «В03ХА01 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 $Hb < 100$ (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.

При лечении АЗН 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 Hb 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 Hb < 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 B03AA по АТХ классификации) или пероральные препараты трехвалентного железа (группа B03AB 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 ЭСП считают устранение симптомов анемии и предотвращение трансфузий [22,52], несмотря на имевшиеся противоречия в вопросе влияния терапии ЭСП на выживаемость взрослых пациентов с ЗН. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали более низкие показатели общей выживаемости среди взрослых пациентов со ЗН, получавших ЭСП, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Хотя большинство из этих исследований имели методологические проблемы, их результаты послужили поводом для настороженного отношения к использованию ЭСП у онкологических пациентов [53,54]. Кроме того, ряд преклинических исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭПОр) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭСП потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭПОр опухолевых клеток [54–56]. Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПОр 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 ЭСП на показатели выживаемости взрослых пациентов, не поддерживают гипотезу об ЭСП-индуцированной опухолевой прогрессии и/или уменьшении выживаемости [51].

ЭСП 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 аллоиммунизации, либо при отказе пациента от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭПО с препаратами железа [57,58]. Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении.

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

Если уровень Hb 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 Hb < 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 ЗН 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.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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

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

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

6. 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 медицинскую организацию: в случае проведения амбулаторного этапа химиотерапии показаниями к госпитализации будут служить выраженная анемия ($Hb \leq 70$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации Hb.

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

7. 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 Hb 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 Hb 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 симптомами анемии выполнены общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов.	C	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.	C	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	C	5

Список литературы

1. Лунякова М.А. et al. Патогенез и возможности терапии анемии у детей с острым лимфобластным лейкозом // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013. Vol. 12, № 2. P. 5–16.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 p.
3. Безнощенко А.Г. et al. Эритропоэтин в лечение анемии у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом // Детская онкология. 2008. Vol. 3. P. 11–15.
4. Dicato M. Anemia in Cancer: Some Pathophysiological Aspects // Oncologist. Alphamed Press, 2003. Vol. 8, № S1. P. 19–21.
5. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in Cancer // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21, № Supp. 7. P. 167–172.
6. Dallaglio G., Law E., Means R.T. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // Blood. Blood, 2006. Vol. 107, № 7. P. 2702–2704.
7. Wang W. et al. Influence of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interferon-Gamma on Erythropoietin Production and Erythropoiesis in Cancer 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 Cancer Is Associated With Decreased Erythropoietic Activity and Not With Inadequate Erythropoietin Production // Blood. 1998. Vol. 92, № 5. P. 1793–1798.
9. Kim M.H. et al. Defective erythropoiesis in bone marrow is a mechanism of anemia in children with cancer. // J. Korean Med. Sci. J Korean Med Sci, 2002. Vol. 17, № 3. P. 337–340.
10. Kivivuori S.M. et al. Serum transferrin receptor and erythropoiesis in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia // Leuk. Res. Leuk Res, 1994. Vol. 18, № 11. P. 823–828.
11. Hellebostad M. et al. Serum immunoreactive erythropoietin in children with acute leukaemia at various stages of disease — and the effects 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. Oncol. Med Pediatr Oncol, 1997. Vol. 28, № 4.
13. Corazza F.V. Physiopathologic Aspects of Anemia and Thrombocytopenia in Children With Cancers: The Roles of Erythropoietin and Thrombopoietin // Bull Mem Acad R Med Belg. 2008. Vol. 163, № 1–2. P. 152–156.
14. Лунякова М.А. et al. Уровни сывороточного эритропоэтина при анемиях у детей с острым лимфобластным лейкозом до начала химиотерапии // Онкогематология. 2008. Vol. 4. P. 54–55.
15. Bhavnani M., Morris Jones P.H., Testa N.G. Children in long-term remission after treatment for acute lymphoblastic leukaemia show persisting haemopoietic injury in clonal and long-term cultures // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 1989. Vol. 71, № 1. P. 37–41.
16. Gardner R.V., Astle C.M., Harrison D.E. Hematopoietic Precursor Cell Exhaustion Is a Cause of Proliferative Defect in Primitive Hematopoietic Stem Cells (PHSC) After Chemotherapy // Exp. Hematol. 1997. Vol. 25. P. 495–501.
17. Yao M. et al. Quantitative and qualitative alterations of long-term culture- initiating cells in patients with acute leukaemia in complete remission // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 1998. Vol. 103, № 1. P. 124–128.
18. Galotto M. et al. Stromal damage as consequence of high-dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients // Exp. Hematol. Exp Hematol, 1999. Vol. 27, № 9. P. 1460–1466.

19. Verfaillie C.M., Catanzarro P.M., Li W.N. Macrophage inflammatory protein 1 α , interleukin 3 and diffusible marrow stromal factors maintain human hematopoietic stem cells for at least eight weeks in vitro // J. Exp. Med. Rockefeller University Press, 1994. Vol. 179, № 2. P. 643–649.

20. Shankar A.G. The Role of Recombinant Erythropoietin in Childhood Cancer // Oncologist. Alphamed Press, 2008. Vol. 13, № 2. P. 157–166.

21. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: Results of a large, international survey // Medical and Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol, 2002. Vol. 39, № 4. P. 448–450.

22. Becker P.S. et al. Hematopoietic growth factors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2020. 2020. P. 98.

23. Ludwig H. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients // Wien. Klin. Wochenschr. Springer-Verlag Wien, 2015. Vol. 127, № 23–24. P. 907–919.

24. Ruggiero A., Riccardi R. Interventions for anemia in pediatric cancer patients // Medical and Pediatric Oncology. 2002. Vol. 39, № 4. P. 451–454.

25. Marec-Berard P. et al. Risk model predictive of severe anemia requiring RBC transfusion after chemotherapy in pediatric solid tumor patients // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2003. Vol. 21, № 22. P. 4235–4238.

26. Steiner M.E. et al. Recommendations on RBC transfusion support in children with hematologic and oncologic diagnoses from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative // Pediatr. Crit. Care Med. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 19, № 9. P. S149–S156.

27. Shah N., Andrews J., Goodnough L.T. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies // Blood Rev. Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 5. P. 291–299.

28. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. 2002. 644 p.

29. Ruccione K.S. et al. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors // Pediatr. Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2012. Vol. 59, № 4. P. 697–702.

30. Supportive Care in Pediatric Oncology. A Practical Evidence-Based Approach / ed. Feusner J., Hastings C.A., Agrawal A.K. Springer Berlin Heidelberg, 2015. 304 p.

31. King K.E. et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs // Transfusion. Transfusion, 2004. Vol. 44, № 1. P. 25–29.

32. Dzik W.H. Leukoreduction of blood components // Current Opinion in Hematology. Curr Opin Hematol, 2002. Vol. 9, № 6. P. 521–526.

33. Rühl H., Bein G., Sachs U.J.H. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease // Transfusion Medicine Reviews. Transfus Med Rev, 2009. Vol. 23, № 1. P. 62–71.

34. Dwyre D.M., Holland P. V. Transfusion-associated graft-versus-host disease // Vox Sanguinis. Vox Sang, 2008. Vol. 95, № 2. P. 85–93.

35. Buchanan G.R. Blood transfusions in children with cancer and hematologic disorders: Why, when, and how? // Pediatric Blood and Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2005. Vol. 44, № 2. P. 114–116.

36. Wong E.C.C. et al. Transfusion management strategies: A survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists // Pediatric Blood and Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2005. Vol. 44, № 2. P. 119–127.

37. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты: Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009. 2010.

38. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 400 p.

39. Razzouk B.I. et al. Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2006. Vol. 24, № 22. P. 3583–3589.

40. Lunyakova M., Rumyantsev A., Demikhov V. Effect of rHuEPO therapy on long-term survival of anemic children with acute lymphoblastic leukemia, undergoing chemotherapy // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 1. P. 705.

41. Abdelrazik N., Fouda M. Once weekly recombinant human erythropoietin treatment for cancer-induced anemia in children with acute lymphoblastic leukemia receiving maintenance chemotherapy: A randomized case-controlled study // Hematology. Hematology, 2007. Vol. 12, № 6. P. 533–541.

42. Büyükpamukçu M. et al. Is epoetin alfa a treatment option for chemotherapy-related anemia in children? // Med. Pediatr. Oncol. John Wiley & Sons, Ltd, 2002. Vol. 39, № 4. P. 455–458.

43. Wagner L.M. et al. Combined use of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor does not decrease blood transfusion requirements during induction therapy for high-risk neuroblastoma: A randomized controlled trial // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2004. Vol. 22, № 10. P. 1886–1893.

44. Hinds P.S. et al. Hemoglobin Response and Improvements in Quality of Life in Anemic Children With Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy // J Support Oncol. 2005. Vol. 3, № Suppl. 4. P. 10–11.

45. Zachariah M. et al. Single dose darbepoetin alfa is useful in reducing red cell transfusions in leukemic children receiving chemotherapy // Pediatr. Hematol. Oncol. Informa Healthcare, 2014. Vol. 31, № 5. P. 442–447.

46. Durmaz O., Demirkaya M., Sevinir B. Recombinant human erythropoietin β : the effect of weekly dosing on anemia, quality of life, and long-term outcomes in pediatric cancer patients // Pediatr. Hematol. Oncol. Pediatr Hematol Oncol, 2011. Vol. 28, № 6. P. 461–468.

47. Hiradfar A., Banihosseinian M. The Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in Treatment Chemotherapy Induced Anemia in Children Diagnosed With a Solid Cancer // Iran J Ped Hematol Oncol. 2014. Vol. 4, № 4. P. 151–159.

48. Морщакова Е.Ф. et al. Опыт применения эритропоэтина в детской онкологии и онкогематологии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Vol. 7, № 2. P. 16–20.

49. Marec-Berard P. et al. 2007 Standards, Options, and Recommendations: Use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: Epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer // Pediatric Blood and Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2009. Vol. 53, № 1. P. 7–12.

50. Feusner J. Guidelines for epo use in children with cancer // Pediatric Blood and Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2009. Vol. 53, № 3. P. 308–309.

51. Gewirtz D.A. et al. Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and cytotoxic effects of antitumor drugs // Clin. Cancer Res. Clin Cancer Res, 2006. Vol. 12, № 7 I. P. 2232–2238.

52. Bohlius J. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 15. P. 1336–1351.

53. Bennett C.L. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // JAMA - J. Am. Med. Assoc. JAMA, 2008. Vol. 299, № 8. P. 914–924.

54. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression // Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research, 2011. Vol. 17, № 20. P. 6373–6380.

55. Kokhaei P. et al. Expression of erythropoietin receptor and in vitro functional effects of epoetins in B-cell malignancies // Clin. Cancer Res. Clin Cancer Res, 2007. Vol. 13, № 12. P. 3536–

56. Takeshita A. et al. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: Relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 2000. Vol. 108, № 1. P. 55–63.
57. DEL VECCHIO L., LOCATELLI F. Erythropoietin and iron therapy in patients with renal failure // Transfus. Altern. Transfus. Med. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Vol. 11, № 1. P. 20–29.
58. (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 Excellence (UK), 2015.

Приложение А1. Состав 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 Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ 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 ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
7. Моисеева Татьяна Николаевна – к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром ФГБУ «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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-Гематологи 31.08.29
- Детские врачи-онкологи 31.08.14
- Врачи-Педиатры 31.08.19

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

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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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

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

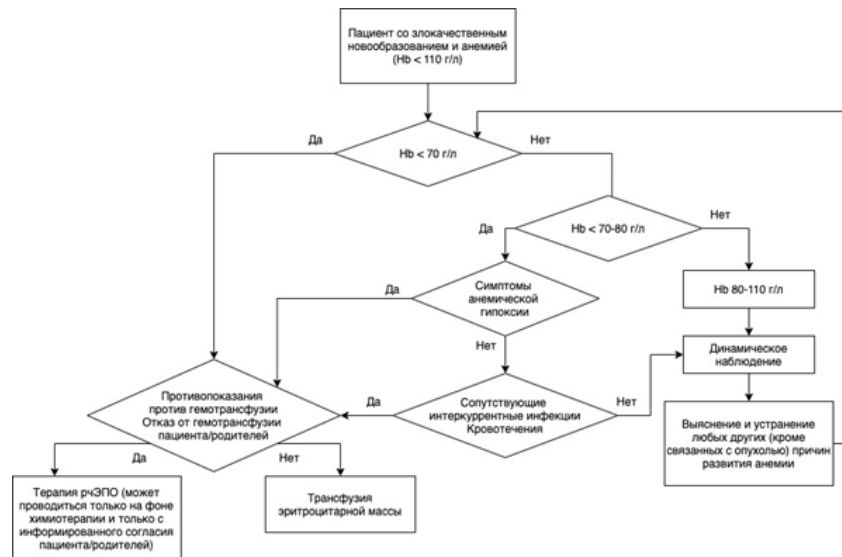
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

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 ухудшает 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 неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания и побочные эффекты ХТ.

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 Hb ниже 70 г/л или более высоких уровнях Hb при наличии симптомов гипоксии. Недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого результата, риск развития ряда острых и отдаленных реакций и осложнений. При более высоких концентрациях Hb лечение не проводится.

В отдельных случаях, при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитарной 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 Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники
и другие оценочные инструменты состояния
пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не применяются