

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Демихов Валерий Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Морщакова Елена Федоровна — д-р мед. наук, заместитель директора по науке Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Лунякова Мария Анатольевна — канд. мед. наук., 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

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Диагностика и лечение анемии при злокачественных новообразованиях

МКБ-10: рубрикой D63.0

Анемия при злокачественных новообразованиях.

МКБ-10: D63.0

Общие сведения

Определение

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) 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.

Распространенность анемии у детей со злокачественными новообразованиями (ЗН).

Анемия является одной из самых частых проблем во время лечения детей со злокачественными опухолевыми заболеваниями и часто присутствует уже при постановке диагноза. Проведенный в Европе анализ, охвативший 18 крупных детских онкологических центров и включивший данные о 25093 пациентах, показал, что среди детей со злокачественными новообразованиями (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 в данной группе пациентов значительно возрастает, при этом тяжесть анемии и соответственно потребность в заместительной гемотранфузионной терапии увеличиваются с повышением интенсивности химиотерапии (ХТ). Таким образом, анемия является одним из типичных проявлений злокачественного неопластического процесса у детей и частым осложнением проводимого им химиотерапевтического лечения.

Патогенез анемии у детей со ЗН

Патогенез анемии у детей со ЗН достаточно сложен и может быть представлен в 3 основных аспектах:

1. анемия, как проявление паранеопластического процесса по аналогии с АХЗ;
2. анемия, индуцированная ХТ;
3. анемия, вызванная другими причинами.

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

1. укорочение продолжительности жизни эритроцитов, связанное с опосредованным действием TNF- α и IL-1;

2. нарушение метаболизма железа посредством IL-6, повышающего продукцию печени гепцидина, который уменьшает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы с развитием функционального дефицита железа (ФДЖ);
3. супрессия эритроидных предшественников, вызванная действием IL-1, TNF- α , IFN- γ ;
4. снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках из-за прямого ингибирующего действия TNF- α и IL-1.

Результаты проведенных на сегодняшний день исследований постулируют дефектный эритропоэз как главную причину анемии у детей с онкологическими заболеваниями. Роль дефектной продукции ЭПО, как одной из главных причин анемии, сопровождающей онкологические заболевания у детей не доказана. Результаты различных исследований адекватности выработки ЭПО степени тяжести анемии у детей с солидными опухолями разноречивы. У детей с острыми лейкозами результаты исследований демонстрируют сохраненную адекватную продукцию ЭПО степени тяжести анемии. В настоящее время большой интерес приобретает изучение метаболизма железа у пациентов со ЗН.

Большинство режимов ХТ подавляют пролиферацию клеток предшественников гемопоэза в костном мозге. Ряд цитостатических препаратов (цисплатин, карбоплатин) непосредственно и избирательно подавляют продукцию ЭПО в почках, снижая чувствительность перитубулярных фибробластов к гипоксии. Некоторые противоопухолевые препараты, блокирующие синтез РНК (антрациклины, циклофосфан, ифосфамид) или секрецию белка (винкристин), вызывают угнетение синтеза ЭПО. Другими причинами развития анемии у детей со ЗН могут быть:

- Кровотечения (экзогенные кровотечения, внутриопухолевые кровоизлияния);
- Гемолиз (аутоимунный, микроангиопатический);
- Вытеснение нормальных ростков кроветворения в костном мозге опухолевыми клетками при гемобластозах или метастазах солидных опухолей;
- Дефицит железа, фолатов, витамина B₁₂;
- Нарушение функции почек;
- Интеркуррентные заболевания.

Клиническая картина анемии у детей со ЗН

Анемический синдром является результатом гемической гипоксии органов и тканей. Его основными проявлениями являются следующие объективные и субъективные симптомы:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых;
- сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
- головокружение, шум в ушах;
- тахикардия, тахипноэ;

- приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- слабость, повышенная утомляемость.

Следует отметить, что большинство симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания и побочные эффекты 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). Т.о., компенсаторные механизмы хронической анемии у детей обеспечивают толерантность к очень низким концентрациям гемоглобина 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:

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

Признаки острой декомпенсации:

1. форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
2. изменение психического состояния;
3. ослабление периферического пульса;
4. застойная сердечная недостаточность;
5. гепатомегалия;
6. 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.

Влияние анемии на качество жизни детей со ЗН

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. У взрослых доказано прямое влияние уровня гемоглобина 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. В литературе нет публикаций исследований влияния анемии на качество жизни детей со ЗН. Имеются единичные публикации, показавшие улучшение качества жизни детей с ЗН, коррелирующее с повышением концентрации гемоглобина на фоне терапии эритропоэзстимулирующими препаратами (ЭСП).

Влияние анемии на эффективность противоопухолевого лечения и прогноз детей со ЗН

Актуальность проблемы анемии заключается в том, что она не только ухудшает качество жизни детей со ЗН, но и негативно влияет на эффективность противоопухолевого лечения и прогноз пациентов.

По данным исследований анемия ухудшает прогноз заболевания (общая выживаемость и/или выживаемость без прогрессии), что строго доказано для пациентов со ЗН, получающих лучевую терапию. Подобная взаимосвязь также справедлива для пациентов, подвергающихся ХТ. Влияние анемии как независимого прогностического фактора может быть реализовано несколькими механизмами, однако центральное место принадлежит локальной гипоксии опухоли. Гипоксия защищает клетки опухоли от терапевтического повреждения, уменьшая доступность свободных радикалов кислорода, которые необходимы для оптимального воздействия радиотерапии и определенных химиотерапевтических агентов. Кроме того, локальная гипоксия стимулирует выработку факторов транскрипции, таких как HIF1- α , NF κ -b и AP-1. Индуцируемые ими изменения активности генома приводят к адаптации клеток к этому состоянию, стимулируют ангиогенез, блокируют апоптоз и тем самым способствуют стимуляции опухолевого роста, инвазии и метастазированию. Гипоксическое состояние способствует развитию агрессивного фенотипа и является универсальным фактором неблагоприятного прогноза. В связи с этим, лечение анемии должно приводить к повышению оксигенации опухоли и таким образом повышать эффект противоопухолевой терапии.

Диагностика анемии у детей со ЗН

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).

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

Инициальное лабораторное обследование пациентов с анемией на фоне злокачественного опухолевого процесса включает клинический анализ крови на автоматическом анализаторе с определением гематокрита, эритроцитарных индексов и количества ретикулоцитов и оценкой мазка периферической крови.

Основным диагностическим критерием анемии является снижение концентрации гемоглобина в крови менее 110 г/л. АЗН, как правило, носит гипорегенераторный, нормоцитарный, нормохромный характер.

Для дальнейшей характеристики анемии и уточнения других этиологически значимых причин ее развития объем обследования может включать:

1. Исследование статуса железа (концентрация железа сыворотки (ЖС), коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ), ферритин сыворотки (ФС)). При обследовании детей со ЗН надо учитывать, что дефицит железа может быть не только абсолютным с опустошением депонированного пула железа (лабораторным критерием чего служит снижение ФС менее 100 нг/мл), но и функциональным с нарушением мобилизации железа из макрофагов при сохраненном адекватном пуле хранения (лабораторными маркерами чего служат снижение коэффициента НТЖ менее 20%, $ФС \geq 100$ нг/мл);
2. Определение концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови;
3. Тесты на гемолиз (определение концентрации общего билирубина и его фракций, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; прямая проба Кумбса);
4. Выявление скрытого кишечного кровотечения (гваяковая проба);
5. Исследование функции почек (определение концентрации креатинина в сыворотке крови и/или клиренс креатинина);

Лечение анемии

Анализ опубликованных клинических наблюдений показал, что общим критерием назначения антианемического лечения является снижение концентрации Нв менее 80 г/л. Лечение почти у всех детей заключается в трансфузиях эритроцитной массы. Менее 5% детей в качестве антианемической терапии получают фолиевую кислоту, препараты железа, и еще меньше пациентов получают ЭСП.

Трансфузионная терапия:

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. Клинические рекомендации по трансфузионной терапии у детей представлены в таблицах 3, 4

В целом, трансфузионная тактика при анемии у детей со ЗН совпадает с общими принципами лечения хронической анемии, однако, имеются и свои особенности. Общим правилом для принятия решения о необходимости гемотрансфузии в педиатрической практике является ориентация, прежде всего, на клинические показатели, такие как:

1. Клинические симптомы и функциональные показатели анемии (прежде всего скорость ее нарастания);
2. Наличие или отсутствие сердечно-сосудистых и/или дыхательных симптомов, анемической гипоксии, нарушений со стороны ЦНС;
3. Физическое состояние и активность ребенка;
4. Отсутствие методов альтернативной терапии.

Табл.3 Рекомендации по трансфузионной терапии у детей с хронической анемией.

<p>Сила рекомендаций D</p>	<p>Показанием к трансфузии у детей с хронической анемией является снижение концентрации Hb менее 70 – 80 г/л, Ht менее 0,25-0,3 л/л с клиническими проявлениями гипоксии.</p> <p>Уровень доказательности 4. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. 2002.</p>
<p>Сила рекомендаций D</p>	<p>Показания для трансфузий у детей с хронической анемией:</p> <ul style="list-style-type: none"> - концентрация гемоглобина 40 г/л или меньше (или гематокрит 12%) вне зависимости от клинического состояния пациента; - концентрация гемоглобина 40 - 60 г/л (или гематокрит 13% - 18%) при наличии любого из следующих клинических проявлений гипоксии (ацидоз, который обычно вызывает одышку, нарушенное сознание). <p>Уровень доказательности 4. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. 2010.</p>
<p>Сила рекомендаций D</p>	<p>Трансфузии эритроцитов у детей старше 4 месяцев с хронической анемией обычно проводятся при концентрации гемоглобина 4,0 – 5,0 ммоль/л (64 – 80 г/л) при наличии симптомов гипоксии.</p> <p>Уровень доказательности 4. Blood Transfusion Guideline, 2011.</p>

Табл.4 Рекомендации по трансфузионной терапии для детей со ЗН, получающих специфическую противоопухолевую терапию.

<p>Сила рекомендаций D</p>	<p>Показаниями к трансфузии эритроцитов у детей со ЗН, получающими химио/лучевую терапию, являются выраженная анемия (Hb < 70-75 г/л, Ht < 0,25-0,30 л/л) с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии. При показателях гемоглобина ниже 70 г/л и отсутствии клинических признаков и симптомов анемизации показания к гемотрансфузиям обсуждаются. Однако, в случае предстоящей интенсивной</p>
----------------------------	--

	<p>химиотерапии, например во время индукции ремиссии, трансфузии в отсутствии клинических проявлений оправданы.</p> <p>Уровень доказательности 4. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. 2002.</p>
<p>Сила рекомендаций D</p>	<p>Для детей с аплазией и ЗН трансфузии эритроцитов обычно предусмотрены при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л при наличии симптомов гипоксии.</p> <p>Уровень доказательности 4. Transfusion guidelines for neonates and older children.2004.</p>

Концентрация гемоглобина 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.).

С целью снизить риск такого неблагоприятного эффекта гемотрансфузий как аллоиммунизация, предпочтительнее использовать эритроцитную массу, обедненную лейкоцитами.

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 дозировка 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:

1. скрытые кровотечения;
2. повторные заборы крови для лабораторных исследований;
3. лихорадка;
4. гиперспленизм;
5. первичные и вторичные иммунологические причины;

б. механический или другой тип гемолиза.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО)

К настоящему времени имеются 2 международных рекомендации в отношении применения рчЭПО у детей со ЗН. Несмотря на то, что данные рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии ЭСП у детей со ЗН (табл.3), рчЭПО не рекомендован для рутинного использования у детей данной группы (табл.4).

Табл.5 Эффективность и безопасность терапии ЭСП у детей со ЗН.

Уровень доказательности 1+	<p>Применение рчЭПО у детей с ЗН приводит к достоверному повышению концентрации гемоглобина и уменьшению потребности в гемотрансфузиях эритроцитной массы.</p> <p>Buyukramukcu 2002, Wagner 2004, Hinds 2005, Razzouk 2006, Abdelrazic 2007</p>
Уровень доказательности 1–	<p>Применение рчЭПО у детей с ЗН не влияет на качество жизни, не сопряжено с развитием токсических эффектов.</p> <p>Buyukramukcu 2002, Wagner 2004, Hinds 2005, Razzouk 2006, Abdelrazic 2007</p>

Табл.6. Рекомендации по применению рчЭПО у детей со ЗН.

Сила рекомендаций D	<p>Систематическое назначение ЭСП для профилактики и лечения анемии у детей со ЗН не рекомендовано.</p> <p>ЭСП могут быть использованы у детей со ЗН в случае наличия абсолютных или относительных противопоказаний к гемотрансфузиям (религиозные причины, редкая группа крови, иммунизация).</p> <p>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</p>
---------------------	---

Сила рекомендаций D	<p>Рутинное использование ЭСП у детей со ЗН не рекомендовано.</p> <p>2009 Guidelines for Epo Use in Children With Cancer</p>
---------------------	--

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, а также с возникшими противоречиями 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. Кроме того, ряд преклинических исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭПО_р) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭСП потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭПО_р опухолевых клеток. Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПО_р 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. 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 ЭСА, не выявлено их негативного влияния.

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 (свидетели Иеговы) 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.

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

Применение рчЭПО для профилактики анемии не рекомендуется для детей на химио- или лучевой терапии, которые имеют нормальный уровень Hb в начале терапии.

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

РчЭПО вводится внутривенно в дозе 600 МЕ/кг один раз в неделю.

В качестве стартовой разовой используется доза 600 МЕ/кг. При отсутствии полного терапевтического ответа через 4 недели применения рч-ЭПО, определяемого как повышение уровня гемоглобина на 20 г/л от исходного при отсутствии трансфузий эритроцитной массы, разовая доза препарата увеличивается на 100 МЕ/кг. Последующее увеличение дозы рч-ЭПО предусматривается каждые 2 недели на 100 МЕ/кг при условии недостаточной скорости прироста уровня гемоглобина (< 5 г/л в неделю), максимально 900 МЕ/кг. Если доза 900 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшая терапия рчЭПО нецелесообразна.

Целевым уровнем Hb следует считать 120 г/л.

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.

Ферротерапия

Учитывая развитие ФДЖ у всех пациентов, получающих терапию ЭСП, универсальным правилом при проведении терапии ЭСП является обязательное назначение препаратов железа. ФДЖ – это состояние нарушенной мобилизации железа при нормальных его запасах в депо. Синдром нарушенной мобилизации железа опосредован действием гепцидина, который блокирует высвобождение железа из тканевых макрофагов и кишечных энтероцитов. Внутривенный путь введения

препаратов железа позволяет обойти «блокаду» макрофагов и клеток кишечного эпителия, индуцированную гепцидином

В литературе имеется несколько публикаций, посвященных изучению повышения эффективности ЭПО-терапии у взрослых пациентов со ЗН путем адекватной внутривенной дотации железа. Все они показали статистически значимое увеличение частоты гематологического ответа в группе больных, получавших железо внутривенно по сравнению с пациентами, получавшими железо перорально или плацебо (табл. 7).

Табл.7. Эффективность внутривенных препаратов железа при проведении терапии ЭСП.

Уровень доказательности 1+(?)	Препараты в/венного железа повышают эффективность терапии рчЭПО у взрослых пациентов со ЗН. Auerbach 2004, Henry 2007, Hedenus 2007, Bastit 2008, Pedrazzoli 2008, Auerbach 2010
Уровень доказательности 1- (?)	Препараты в/венного железа позволяют снизить дозу рчЭПО у взрослых пациентов со ЗН. Hedenus 2007

К настоящему времени имеются единичные публикации исследований, показавших высокую эффективность монотерапии внутривенными препаратами железа у взрослых пациентов со ЗН.

В литературе нет данных относительно использования внутривенных препаратов железа у детей со ЗН.

Таким образом, на фоне терапии ЭСП дети должны получать препараты железа.

Детям до 3 лет должны назначаться пероральные формы (II) – валентного железа в суточной дозе 5 мг/кг по элементарному железу в 2-3 приема.

Детям старше 3 лет могут использоваться препараты железа для внутривенного введения, например железо (III) – гидроксид сахарозный комплекс («Венофер»).

Венофер назначается в дозе 0,15 мл (3 мг железа) на 1 кг массы тела 1-2 раза в неделю.

Непосредственно перед инфузией препарат нужно развести 0,9% раствором натрия

хлорида в соотношении 1:20. Препарат вводится струйно (1 мл в минуту) или капельно (максимум 10 мл за 30 минут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепцидина в пато генезе анемии хронических болезней // Гематол. и трансфузиол. 2006. № 5. С. 31-34.
2. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 1. С. 11.
3. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Демихов В.Г. и др. Применение рекомбона® (человеческого рекомбинантного эритропоэтина бета) в лечении эритропоэтиндефицитных анемий у детей и подростков : Пособие для врачей. Рязань, 2004. 48 с.
4. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М., 2003. 448 с.
5. Румянцев В.Г., Соболева А.В. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: диагностика и лечение // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2006. № 2. С. 70-82.
6. Чернов В.М., Птушкин В.В. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы) // Онкогематология. 2013. № 2. С. 77-82.
7. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н., Ермоленко В.М. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Т. 7, № 2. С. 28-35.
8. Fleming R. E. Iron and inflammation: cross talk between pathways regulating hepcidin // J. Mol. Med. 2008. Vol. 86, N 5. P. 491-494.
9. Laass M.W., Straub S., Chainey S. et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases // BMC Gastroenterol. 2014 Oct 17. Vol. 14, N 1. P. 184.
10. Qubty W., Renaud D.L. Cognitive impairment associated with low ferritin responsive to iron supplementation // Pediatr. Neurol. 2014 Sep 6. pii: S0887- 8994(14)00541-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.035/
11. Van der Wal H.H., Comin-Colet J., Klip I.T. et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure // Heart. 2014 Oct 16. doi:10.1136/heartjnl-2014-306022.
12. Демихов В.Г., Лунякова М.А., Безнощенко А.Г., Морщакова Е.Ф. Показатели выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин на фоне полихимиотерапии по протоколу ALL-BFM-90m // Онкопедиатрия. 2014. № 1. С. 36-38.

13. Lunyakova M., Rumyantsev A., Demikhov V., Beznoshchenko A. et al. Effect of rHuEPO therapy on long-term survival of anemic children with acute lymphoblastic leukemia, undergoing chemotherapy // *Hematologica*. 2013. Vol. 98, suppl. 1. P. 705.
14. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 448-450.
15. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритро- поэтин, железо. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
16. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, suppl. 7. P. 167-172.
17. Dallaglio G., Law E., Means R.T. Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // *Blood*. 2006. Vol. 107, N 7. P. 2702-2704.
18. Wang W., Zhang M.H., Yu Y., Xu C.G. 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, N 10. P. 681-684.
19. Corazza F., Beguin Y., Bergmann P. et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production // *Blood*. 1998. Vol. 92, N 5. P. 1793-1798.
20. Kim M., Lee J., Wu C., Cho S. et al. Defective erythropoiesis in bone marrow is a mechanism of anemia in children with cancer // *J. Korean Med. Sci.* 2002. Vol. 17, N 3. P. 337-340.
21. Dainiak N., Kulkarni V., Howard D., Kalmanti M. et al. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy // *Cancer*. 1983. Vol. 51, N 6. P. 1101-1106.
22. 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, N 1-2. P. 152-156.
23. Hellebostad M., Marstrander J., Slordahl S.H., Cotes P.M. et al. Serum immunoreactive erythropoietin in children with acute leukaemia at various stages of disease — and the effects of treatment // *Eur. J. Haematol.* 1990. Vol. 44, N 3. P. 159-164.
24. Dowd M.D., Morgan E.R., Langman C.B., Murphy S. Serum erythropoietin levels in children with leukemia // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. Vol. 28, N 4. P. 259-267.
25. Kalmanti M., Kalmantis T. Committed erythroid progenitors and anemic children with lymphomas and tumors // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1989. Vol. 6. P. 85-93. N 1. P. 37-45.
26. Hockenberry-Eaton M., Hinds P.S. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study // *Semin. Oncol. Nurs.* 2000. Vol. 16, N 4. P. 261-272.

27. Hinds P.S., Hockenberry-Eaton M., Quargnenti A., May M. et al. Fatigue in 7- to 12-year-old patients with cancer from the staff perspective: an exploratory study // *Oncol. Nurs. Forum*. 1999. Vol. 26, N
28. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // *Cancer*. 2001. Vo. 12. P. 2214-2221.
29. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis // *Oncologist*. 2008. Vol. 13, suppl. 3. P. 21-26.
30. Teuffel O., Stanulla M., Cario G., Ludwig W.D. et al. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. 2008. Vol. 93, N 11. P. 1652-1657.
31. Wong E.C., Perez-Albuerne E., Moscow J.A., Luban N.L. Transfusion management strategies: a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 44, N 2. P. 119-127.
32. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты : Руководство по применению компонентов донорской кро ви. 2010. ГОСТ Р 53470-2009.
33. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиа трии и неонатологии : Руководство для врачей. М.: Макс Пресс, 2002. 644 с.
34. Blood Transfusion Guideline, 2011. <http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/prod-en-dienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf>.
35. Liumbruno G., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P. et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells // *Blood Transfus.* 2009. Vol. 7, N 1. P. 49-64. doi: 10.2450/2008.0020-08.
36. Gibson B.E., Todd A., Roberts I. et al.; British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 124, N 4. P. 433-453.
37. Munzer M. Transfusion in palliative care in child with malignant disease // *Transfus. Clin. Biol.* 2010 Dec. Vol. 17, N 5-6. P. 353-356. doi: 10.1016/j. tracli.2010.09.157. Epub 2010 Nov 3. Review.
38. Marec-Berard P., Chastagner P., Kassab-Chahmi D. 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 // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, N 1. P. 7-12. doi: 10.1002/pbc.21953. Review.
39. Feusner J. Guidelines for epo use in children with cancer // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53. P. 308-309.

40. Feusner J., Hastings C. Recombinant human erythropoietin in pediatric oncology: a review // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 463-468.
41. Shankar A.G. The role of recombinant erythropoietin in childhood cancer // *Oncologist.* 2008 Feb. Vol. 13, N 2. P. 157-166. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0126. Review.
42. Guyot D., Margueritte G. Use of human recombinant erythropoietin in children with cancer // *Arch. Pediatr.* 2005. Vol. 12, N 9. P. 1376-1382. Review.
43. Ruggiero A., Riccardi R. Interventions for anemia in pediatric cancer patients // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 451-454. Review.
44. Razzouk B.I., Hord J.D., Hockenberry M. et al. Double-blind, placebocontrolled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, N 22. P. 358-359.
45. Abdelrazik N., Fouada 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.* 2007. Vol. 12, N 6. P. 533-541.
46. Buyukpamukcu M., Varan A., Kutluk T. et al. Is epoetin alfa a treatment option for chemotherapy-related anemia in children? // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 455-458.
47. Freeman B.B. 3rd, Hinds P., Iacono L.C., Razzouk B.I. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous epoetin alfa in children with cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* 2006. Vol. 47, N 5. P. 572-579.
48. Zoubek A., Kronberger M. Early epoetin alfa treatment in children with solid tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 459-462.
49. Yilmaz D., Ceting^ N., Kantar M., Oniz H. et al. A single institutional experience: is epoetin alpha effective in anemic children with cancer? // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 21, N 1. P. 1-8.
50. Oguzhan Durmaz, Metin Demirkaya, Betel Sevinir. Recombinant human erythropoietin в: The Effect of Weekly Dosing on Anemia, Quality of Life, and Long-Term Outcomes in Pediatric Cancer Patients // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. Vol. 6. P. 461-468. doi:10.3109/08880018.2011.570857.
51. Wagner L.M., Billups C.A., Furman W.L., Rao B.N. 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.* 2004. Vol. 22, N 10. P. 1886-1893.

52. Hinds P.S., Hockenberry M., Feusner J. et al. Hemoglobin response and improvements in quality of life in anemic children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // *J. Support. Oncol.* 2005. Vol. 3. P. 10-11.
53. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin (EPO) and erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in tumor progression // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17, N 20. P. 6373-6380.
54. Elliott S., Busse L., Bass M.B., Lu H. et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression // *Blood.* 2006. Vol. 107, N 5. P. 1892-1895.
55. Swift S., Ellison A.R., Kassner P. et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines // *Blood.* 2010. Vol. 115, N 21. P. 4254-4263.
56. Gewirtz D.A., Di X., Walker T.D., Sawyer S.T. Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and cytotoxic effects of antitumor drugs // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12, N 7. Pt 1. P. 2232-2238.
57. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R., McIlwain M. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, N 7. P. 1301-1307.
58. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M., Tchekmedyian S. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy // *Oncologist.* 2007. Vol. 12, N 2. P. 231-242.
59. Hedenus M., Birgegard G., Nö;sman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study // *Leukemia.* 2007. Vol. 21, N 4. P. 627-632.
60. Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1619-1625.
61. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P.1611—1618.
62. Steinmetz H.T. The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients // *Ther. Adv. Hematol.* 2012. Vol. 3, N 3. P. 177-191. doi: 10.1177/2040620712440071.