

Главный внештатный специалист детский  
гематолог Минздрава России  
Президент Национального общества  
детских гематологов онкологов России  
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
**по диагностике и лечению анемии при злокачественных новообразованиях**  
**у детей**

**Издание официальное**

Москва  
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

### **Сведения о стандарте**

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Луныкова М.А.

## СОДЕРЖАНИЕ

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Общие положения
  - 3.1 Ответственные исполнители.
  - 3.2 Общие вопросы диагностики и терапии анемии при злокачественных новообразованиях.
  - 3.3 Распространенность анемии у детей со злокачественными новообразованиями.
  - 3.4. Патогенез анемии у детей со ЗН.
  - 3.5. Клиническая картина анемии у детей со ЗН.
  - 3.6. Влияние анемии на качество жизни детей со З.Н
- 4 Характеристика требований.
  - 4.1 Модель пациента 1.
- 5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола
- 6 Мониторирование протокола
  - 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
  - 6.2 Принципы рандомизации
  - 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
  - 6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол
  - 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
  - 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
  - 6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
  - 6.8 Сравнение результатов
  - 6.9 Порядок формирования отчета
- Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий
- Приложение Б (рекомендуемое) Форма карты пациента.

## **1 Область применения**

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН) (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи онкологическим пациентам при риске развития анемии.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

## **2 Нормативные ссылки**

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

---

### **Издание официальное**

**П р и м е ч а н и е** — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

### **3 Общие положения**

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение анемии при злокачественных новообразованиях» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии пациентов с анемией, ассоциированной с паранеопластическим процессом.

- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

#### **3.1 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, профессор

- 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.

### **3.2 Общие вопросы диагностики и терапии анемии при злокачественных новообразованиях.**

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.

### **3.3 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 гемотрансфузионной 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.

### **3.4. 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- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1, IL-6), интерфероны (IFN- $\gamma$ ), которые

ответственны за развитие анемии на фоне злокачественного опухолевого процесса. Характерными патофизиологическими чертами АЗН являются:

- Укорочение продолжительности жизни эритроцитов, связанное с опосредованным действием TNF- $\alpha$  и IL-1;
- Нарушение метаболизма железа вследствие повышенной продукции гепцидина, который уменьшает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы;
- Супрессия эритроидных предшественников, вызванная действием IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ;
- Снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках из-за прямого ингибирующего действия TNF- $\alpha$  и IL-1.

Результаты проведенных на сегодняшний день исследований постулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у детей с онкологическими заболеваниями. У детей с острыми лейкозами результаты исследований демонстрируют сохраненную адекватную продукцию ЭПО степени тяжести анемии.

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 В12;
- Нарушение функции почек;
- Интеркуррентные заболевания.

### 3.5 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:

1. бледность кожных покровов, видимых слизистых;
2. сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
3. головокружение, шум в ушах;
4. тахикардия, тахипноэ;
5. приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
6. 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.

Причины декомпенсации хронической анемии:

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

1. Повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;



2. 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.

### **3.6 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).

### **3.7 Общие принципы коррекции АЗН**

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.

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.

Клинические рекомендации по трансфузионной терапии у детей представлены в таблицах 1, 2.

Табл.1 Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий по трансфузионной терапии у детей с хронической анемией.

Сила рекомендаций D	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.  Уровень доказательности 4. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. 2002.
Сила рекомендаций D	Показания для трансфузий у детей с хронической анемией:  - концентрация гемоглобина 40 г/л или меньше (или

	<p>гематокрит 12%) вне зависимости от клинического состояния пациента;</p> <p>- 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> <p>Уровень доказательности 4.</p> <p>Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. 2010.</p>
Сила рекомендаций D	<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.</p> <p>Blood Transfusion Guideline, 2011.</p>

Табл.2 Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий по трансфузионной терапии для детей со ЗН, получающих специфическую противоопухолевую терапию.

Сила рекомендаций D	<p>Показаниями к трансфузии эритроцитов у детей со ЗН, получающими химио/лучевую терапию, являются выраженная анемия (Hb &lt; 70-75 г/л, Ht &lt; 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 химиотерапии, например во время индукции ремиссии, трансфузии в отсутствие 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. UK. 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;
6. механический или другой тип гемолиза.

#### Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО)

К настоящему времени имеются 2 международных рекомендации в отношении применения рчЭПО у детей со ЗН. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии ЭСП у детей со ЗН (табл.3). В настоящее время имеется большой опыт применения ЭСП для коррекции анемии у детей с солидными опухолями. У детей повышалась концентрация Нв и уменьшались или даже исключались трансфузии эритроцитарной массы. В литературе имеются лишь единичные публикации относительно эффективности ЭСП терапии у детей с острыми лейкозами. Несмотря на данные этих исследований, рчЭПО не рекомендован для рутинного использования у детей с ЗН (табл.4).

Табл.3 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.4. Рекомендации по применению рчЭПО у детей со ЗН.

<p>Сила рекомендаций D</p>	<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>
<p>Сила рекомендаций D</p>	<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 преclinical исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭПО<sub>р</sub>) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭСП потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭПО<sub>р</sub> опухолевых клеток. Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПО<sub>р</sub> 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 ЭСП, 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 эритроцитарной 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.

Применение рчЭПО для профилактики анемии не проводится.

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

Терапия ЭСП требует обязательного назначения препаратов железа.

### Ферротерапия

Учитывая развитие функционального дефицита железа (ФДЖ) у всех пациентов, получающих терапию ЭСП, универсальным правилом при проведении терапии ЭСП является 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 ЭСП 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. 5).

Табл.5. 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, как и нет достаточного количества данных, чтобы рекомендовать оптимальные режимы ферротерапии у детей, получающих ЭСП терапию.

Тем не менее, терапия ЭСП требует обязательного назначения препаратов железа, что достоверно повышает ее эффективность и позволяет предупредить развитие функционального дефицита железа.

## **4 Характеристика требований**

### **4.1 Модель пациента 1. АЗН у пациента с злокачественным новообразованием в ходе проведения противоопухолевого лечения.**

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Анемия при новообразованиях
Стадия заболевания	Любая
Фаза заболевания	Любая
Осложнения	Вне зависимости от осложнений
Код по МКБ-10 [1]	D 63.0

#### **4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента**

Анемия является одним из типичных проявлений злокачественного неопластического процесса у детей и частым осложнением проводимого им химиотерапевтического лечения.

#### **4.1.2 Требования к профилактике стационарной**

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики и лечения заболевания в стационаре представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Диагностика и лечение в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01. 05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	10
A01. 05.002	Визуальное исследование при заболеваниях системы крови	1	10
A01. 05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови	1	10
A02. 10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	10
A02. 12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	10
A04. 10.002	Эхокардиография	0,5	1
A08. 05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	3
A08. 05.008	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	1	2
A08. 05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	0,5	2
A09. 05.002	Оценка гематокрита	1	2
A09. 05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	3
A09. 05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1	1
A09. 05.020	Исследование уровня креатинина в крови	0,5	1
A09. 05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	0,5	1
A09. 05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	0,5	1

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
А09. 05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	0,5	1
А09. 05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,5	1
А09. 05.080	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	0,1	1
А09. 05.081	Исследование уровня фолиевой кислоты в эритроцитах	0,1	1
А09. 05.082	Исследование уровня эритропоэтина крови	0,2	1
А11. 05.001	Взятие крови из пальца	1	3
А11. 01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	0,1	3
А11. 12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,5	6
А11. 12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
А12. 05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови	0,5	1
А12. 05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1
А12. 05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
А12. 05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	0,2	1
А12. 05.009	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	0,1	1

#### 4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения

### **немедикаментозной помощи**

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

1. Кровотечения (острые и хронические)
2. Гемолиз (аутоимунный, микроангиопатический)
3. Интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные, болезни почек),
4. Дефицит железа, фолатов, витамина В12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

При сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него следующих симптомов:

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

При физикальном обследовании обращают внимание на выявлении следующих признаков:

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

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 приводит к гипоксии тканей и органов, которая угрожает жизни.

Причины декомпенсации хронической анемии:

1. повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
2. 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.

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).

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), сывороточного ферритина (СФ)). При обследовании детей со ЗН надо учитывать, что дефицит железа может быть абсолютным (снижение СФ менее 100 мкг/л), и функциональным с нарушением мобилизации железа из макрофагов при сохраненном адекватном пуле хранения (снижение коэффициента НТЖ меньше 20%, СФ  $\geq$  100 мкг/л);

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);

#### 4.1.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз для лечения заболевания в стационаре представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Лечение АЗН в стационаре (медикаменты)

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Антианемические препараты	другие антианемические препараты	эпоэтин альфа	0,1	15000 МЕ	120000 МЕ
		эпоэтин бета	0,1	15000 МЕ	120000 МЕ

	Пероральные препараты двухвалентного железа	Сульфат железа	0,1	125мг	7000мг
	Пероральные препараты трехвалентного железа	Железа (III) гидроксид полимальтозат	0,1	125мг	7000мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной (рассчитанной на пациента весом 25 кг). В каждом конкретном случае доза должна быть подобрана пациенту индивидуально, из расчета на килограмм массы тела. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза для средней продолжительности терапии 8 недель.

Таблица 8– Лечение АЗН в стационаре (кровь и ее компоненты)

Наименование компонента крови	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Эритроциты с удаленным лейкоцитарным слоем	0,2	доз	1	2

#### 4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

##### Трансфузионная терапия

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 химиотерапии трансфузии в отсутствие клинических проявлений оправданы.

Общим правилом для принятия решения о необходимости гемотрансфузии в педиатрической 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 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:

- скрытые кровотечения;
- повторные заборы крови для лабораторных исследований;
- лихорадка;
- гиперспленизм;
- первичные и вторичные иммунологические причины;
- механический или другой тип гемолиза.

#### Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО)

К настоящему времени имеются 2 международные 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, рчЭПО не рекомендован для рутинного использования у детей данной группы.

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

Применение рчЭПО для профилактики анемии не проводится.

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. Допустимо подкожное введение препаратов рчЭПО при отсутствии венозных катетеров.

В качестве стартовой разовой используется доза 600 МЕ/кг. При отсутствии полного терапевтического ответа через 4 недели применения рчЭПО, 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 рчЭПО 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. Однако, наиболее важное значение при оценке эффективности проводимой рекомбинантным человеческим эритропоэтином 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  $\geq 120$  г/л, следует прекратить введение препарата.

Введение препарата возобновляется при снижении уровня Hb  $\leq 100$  (110) г/л в зависимости от симптомов анемии.

Терапия ЭСП требует обязательного назначения препаратов железа.

### Ферротерапия

Учитывая развитие ФДЖ у всех пациентов, получающих терапию ЭСП, универсальным правилом при проведении терапии ЭСП является назначение препаратов железа.

Назначения препаратов железа необходимо в ситуации абсолютного дефицита железа (лабораторным критерием чего служит снижение коэффициента НТЖ менее 20%, СФ менее 100 нг/мл), или функционального дефицита железа (лабораторными маркерами чего служат снижение коэффициента НТЖ менее 20%, СФ  $\geq 100$  нг/мл). Детям назначаться пероральные формы (II) – валентного или (III) – валентного железа в суточной дозе 5 мг/кг по элементарному железу в 2-3 приема.

Лабораторный мониторинг должен включать оценку общеклинического анализа крови с подсчетом количества ретикулоцитов не реже 1 раза в 7 дней. Мониторинг гомеостаза железа должен проводиться не реже 1 раза в месяц и включать определение концентрации сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки с расчетом коэффициента НТЖ, и СФ.

Временное прекращение приема препаратов железа предусматривается:

1. при уровне СФ  $> 500$  нг/мл
2. при энтеропатиях и других ситуациях, препятствующих приему препаратов железа
3. при активных инфекционных заболеваниях.

#### **4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации**

Специальные требования отсутствуют.

#### **4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам**

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 9.

Таблица 9 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A13. 31.001	Обучение самоуходу	1	1

#### **4.1.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом**

Специальные требования отсутствуют.

#### **4.1.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям**

Специальные требования отсутствуют.

#### **4.1.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи**

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

Терапия ЭСП может проводиться только с информированного согласия родителей/законных опекунов или самого пациента в случае достижения им возраста 16 лет. Пациенту и/или его родителям/законным опекунам разъясняются возможные риск и польза применения ЭСП.

#### **4.1.10 Правила и изменения требований при выполнении протокол и прекращение действия требований протокола**

При развитии другого заболевания или осложнения медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

#### **4.1.12 Возможные исходы и их характеристика**

Возможные исходы АЗН при модели 1 и их характеристика представлены а

таблице 10.

Таблица 10 – Возможные исходы лечения АЗН при модели 1 и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Положительный эффект	80	Прирост концентрации Нв согласно критериям протокола	4 недели	Пациент ведется по протоколу лечения АЗН
Отсутствие эффекта	20	Отсутствие прироста концентрации Нв	10 недель	Пациент ведется по протоколу основного заболевания

## **5. Графическое, схематическое и табличное представления протокола**

Не предусмотрены.

## **6. Мониторирование протокола**

### **6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола**

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную хирургическую и терапевтическую помощь онкологическим больным (приложение Б).

Учреждение, ответственное за мониторингование настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторингование настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторингование. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингованию протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов с ЗН и анемией, получающих лечение в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней;
- анализ полученных данных;

- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинговании являются:

- медицинская документация — карты пациента (приложение Б);
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинговании стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение Б) заполняются в медицинских учреждениях, определенных перечнем по мониторингованию, ежеквартальное течение после последовательных 10 дней третьей декады каждого первого месяца квартала (например, с 21 по 30 января) и передаются в учреждение, ответственное за мониторингование, не позднее, чем через 2 недели после окончания указанного срока.

Отбор карт, включаемых в анализ, осуществляется методом случайной выборки. Число анализируемых карт должно быть не менее 50 в год.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят, критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств, исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

## **6.2 Принципы рандомизации.**

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

## **6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений**

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение Б).

## **6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол**

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

## **6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга**

Пациент считается включенным в мониторингование при заполнении на него карты пациента. Исключение из мониторингования проводится в случае

невозможности продолжения заполнения карты (например, неявка на врачебный прием).

В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторинг, с отметкой о причине исключения пациента из протокола.

#### **6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола**

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

#### **6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества**

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

#### **6.8 Сравнение результатов**

При мониторинге стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

#### **6.9 Порядок формирования отчета**

В ежегодный отчет о результатах мониторинга включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторинг настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати

## **Приложение А (справочное)**

### **Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий**

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

**Приложение Б**  
**(рекомендуемое)**  
**Форма карты пациента**

\_\_\_\_\_

*Наименование Медицинской организации*

\_\_\_\_\_

*Наименование отделения*

История болезни № \_\_\_\_\_

(при переводе указать — из \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_\_)

Фамилия, инициалы пациента

\_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Пол Муж Жен

Дата начала заболевания \_\_\_\_\_ Дата окончания наблюдения \_\_\_\_\_  
Общее число дней \_\_\_\_

Госпитализация: экстренная, плановая (подчеркнуть)

Направлен

\_\_\_\_\_

Диагноз (указывается полностью).

основной

осложнение основного

сопутствующий



**Модель пациента**

**\* Симптомная анемия у пациента с злокачественным новообразованием в ходе проведения противоопухолевого лечения.**

Группа заболеваний:

\* Симптомная анемия у пациента с злокачественным новообразованием в ходе проведения противоопухолевого лечения.



## ЛЕЧЕНИЕ

Дата											
<u>Эритроциты с удаленным лейкотромбоцитарным слоем</u>											
<u>Антианемические препараты</u>											
<u>Препараты, назначенные для лечения сопутствующих заболеваний:</u>											



ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИ МОНИТОРИРОВАНИИ</b>	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да нет	Примечание
	Выполнение сроков выполнения услуг	да нет	
	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	да нет	
	Соответствие профилактики требованиям протокола по срокам/продолжительности	да нет	
	Комментарии:		
	_____  _____  (дата)	_____  _____  (подпись)	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепцидина в патогенезе 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 рекормона® (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., Луныкова 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., Romyantsev 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, эритропоэтин, 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 limphomas 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., Quargenti 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., 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.* 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 b: 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.

62. Heinz Ludwig, Rayko Evstatiev, Gabriela Kornek, Matti Aapro, Thomas Bauernhofer, Veronika Buxhofer-Ausch, Michael Fridrik, Dietmar Geissler, Klaus Geissler, Heinz Gisslinger, Elisabeth Koller, Gerhard Kopetzky, Alois Lang, Holger Rumpold, Michael Steurer, Houman Kamali, and Hartmut Link. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients// *Wien Klin Wochenschr.* 2015; 127: 907–919. Published online 2015 Sep 15. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3. PMID: PMC4679104

63. *Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской.* Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .