

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 хронических болезней 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., Лунякова М.А., Инякова Н.В.

Содержание

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Общие положения
 - 3.1 Ответственные исполнители.
 - 3.2 Общие аспекты.
 - 3.3 Особенности диагностики анемии хронических болезней
 - 3.4 Причины декомпенсации хронической анемии
 - 3.5 Влияние анемии на качество жизни детей
- 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 сценка 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.
- Приложение В (справочное)
- Приложение Г (справочное)

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения анемии хронических болезней (АХБ) (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при риске развития анемического синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями.

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

Примечание — 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 хронических болезней» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии пациентов с анемией хронических болезней;
- 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

- Луныкова 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

- Инякова Наталья Викторовна — канд. мед. наук, врач-гематолог 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 аспекты.

Анемия хронических болезней (АХБ - D63.8, син. – анемия воспаления) является второй по распространенности после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. В отдельную нозологическую единицу АХБ была выделена после публикации Cartwright GE, Wintrobe MM в 1952 году.

Наиболее частые состояния, которые могут приводить к развитию АХБ, представлены в таблице 1.

В отличие от ЖДА, развивающейся вследствие абсолютного дефицита железа, патогенез АХБ является мультифакторным. По современным представлениям ключевым механизмом развития АХБ является образование гепцидина. Являясь белком, секретируемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо (депонирование железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы), тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, что способствует развитию железодефицитного эритропоэза. Другим важным фактором развития АХБ является неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Другими патогенетическими факторами развития АХБ являются угнетение костномозгового кроветворения провоспалительными цитокинами и снижение продолжительности жизни эритроцитов.

Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа вследствие повышенной продукции гепцидина и нарушение эритропоэза из-за неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии, что является патогенетическим обоснованием терапевтического применения при АХБ эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП).

Развитие АХБ (син. – анемия воспаления) возможно не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня Hb можно обнаружить уже менее, чем через 2 недели от начала болезни. Обычно это умеренная, микроцитарная анемия с уровнем Hb 90-130 г/л и гематокритом 30-40%. Лишь у 20% пациентов гематокрит может снижаться меньше 25%. При хроническом течении анемии, она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она часто нормохромная.

Таблица 1. Основные заболевания, сопровождающиеся развитием анемии хронических болезней.

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических болезней	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании (%)
Инфекции (острые и хронические) <ul style="list-style-type: none"> • вирусные (в том числе ВИЧ) • бактериальные • паразитарные • грибковые 	18 – 95
Рак <ul style="list-style-type: none"> • гемобластозы • солидные опухоли 	30 – 77
Аутоиммунные реакции	8 – 71

<ul style="list-style-type: none"> • ревматоидный артрит • системная красная волчанка • диффузные заболевания соединительной ткани • васкулиты • саркоидоз • заболевания кишечника 	
Хроническая реакция трансплантат против хозяина после органной трансплантации	8 – 70
Хронические заболевания почек	23 – 50

3.3. Особенности диагностики анемии хронических болезней

С высокой долей вероятности об АХБ следует думать, если анемия развилась на фоне острых или хронических заболеваний инфекционно-воспалительного характера (Табл. 1). Данный вид анемии необходимо также исключить в случаях, когда рутинная пероральная ферротерапия в течение 4 недель не привела к повышению Hb > 10 г/л.

Учитывая, что ЖДА наиболее распространенный вид анемии у детей, дифференциальный диагноз между ЖДА, АХБ и смешанными случаями (ЖДА в сочетании с АХБ) является наиболее частой задачей для клинициста. Предварительно о характере анемии можно судить уже на основании анализа эритроцитарных индексов (ЭИ) при исследовании крови на автоматическом геманализаторе. Для АХБ характерны нормальные значения основных ЭИ (MCV может быть понижен), тогда как при ЖДА уровни MCV, MCH, MCHC понижены, а RDW повышен. Наиболее специфичными из ЭИ для ЖДА являются HYP0 > 5% (количество гипохромных эритроцитов) и Hb-Ret < 26 пг (содержание гемоглобина в ретикулоците), определяемые некоторыми моделями автоматических геманализаторов (Таблица 2).

Таблица 2

Значения эритроцитарных индексов, характерные для ЖДА

Эритроцитарный индекс	Значение
Средний объем эритроцита (MCV), fl	Младше 2 лет < 67 2-5 лет < 73 5-12 лет < 75 Старше 12 лет < 80
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), пг	< 26
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), г/л	< 300
Ширина распределения эритроцитов по объему	> 14,5

(RDW), %	
Количество ретикулоцитов (RET), ‰	5-20 (N)
Содержание Hb в ретикулоците (CHr) *, пг	< 27,5
Количество гипохромных эритроцитов *, %	> 5

* - параметры доступные наиболее современным моделям геманализаторов. Имеет высокую чувствительность для диагностики ДЖ, особенно у детей до года, когда использование ФС ограничено.

С целью дифференциальной диагностики с ЖДА проводится определение биохимических показателей обмена железа с расчетом коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) и концентрации сывороточного ферритина (СФ). В настоящее время определение СФ считается наиболее надежным тестом для диагностики ДЖ (метод “золотого стандарта”). Независимо от возраста уровень СФ < 20 мкг/л – самый ранний и специфический признак истощения тканевых запасов железа. При ЖДА уровень СФ обычно меньше 12 мкг/л. Однако использование в качестве критерия ДЖ СФ<30 мкг/л значительно повышает чувствительность и специфичность этого теста. Поэтому использование критерия ДЖ – СФ<30 мкг/л более распространено в клинической практике. Уровень СФ существенно повышается в условиях воспаления (острые и хронические инфекции, болезни печени, аутоиммунные и онкологические заболевания), что может маскировать наличие ДЖ. По этой причине при повышенном уровне С-реактивного белка ДЖ верифицируется при ФС<50 мкг/л [13]. При АХБ уровень ФС нормальный или повышенный.

Для выявления ДЖ в случаях часто встречающегося сочетания ЖДА и АХБ, при котором СФ, как правило, нормальный или повышен, в клинической практике рекомендуется использование коэффициента НТЖ. У пациентов с АХБ в сочетании с ДЖ НТЖ меньше возрастного уровня:

насыщение трансферрина железом (НТЖ), % = (железо сыворотки (ЖС)*: общую железосвязывающую способность сыворотки* (ОЖСС)) × 100%

- 1–2 года - < 9%
- 3–5 лет - < 13%
- 6–15 лет - < 14%
- старше 15 лет- <16%

* - не имеют самостоятельного значения для дифференциальной диагностики АХБ и ЖДА.

АХБ относится к микро- нормоцитарным, нормохромным, нормо- или гипорегенераторным анемиям. По этой причине дифференциальную диагностику АХБ следует проводить с ЖДА, талассемиями, сидеробластной анемией и анемией, вызванной

отравлением свинцом. Трудности диагностики могут возникнуть при смешанных состояниях (ЖДА + АХБ, ЖДА + талассемия), которые достаточно часто встречаются в клинической практике (Таблица 3).

Таблица 3

Дифференциальная диагностика АХБ с другими микроцитарными анемиями

Метод диагностики	ЖДА	Талассемия	АХБ	ЖДА + талассемия	ЖДА + АХБ	Анемия при свинцовой интоксикации
Морфология мазка крови	Микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, эллиптоцитоз, гипохромия	Микроцитоз, мишеневидные клетки	Микроцитоз гипохромия	Микроцитоз		Базофильная зернистость эритроцитов
НГЖ	↓	↑	↓	↓	↓	
СФ	↓	↑	N или ↑	↓	N или ↑	N
Эффект от пероральной ферротерапии	есть	нет	нет	Частичный (после нормализации ФС сохраняется микроцитоз с MCV <75 fL)	нет	нет
Дополнительные методы диагностики	RDW - ↓ ОЖСС >72 мкмоль/л Индекс Ментцера* >13 ЦПП ↑ СНг < 27,5 пг сТФР ↑ Гепцидин ↓	RDW – N Индекс Ментцера* <13 Электрофорез Нб, молекулярно-генетические методы (ПЦР, секвенирование ДНК)	СРБ ↑ сТФР - N Гепцидин ↑	См. талассемия и ЖДА	ЦПП ↑ СНг < 27,5 пг сТФР ↑	Повышенное содержание свинца в сыворотке крови

* - индекс Ментцера = MCV (fL) / RBC (первые 2 цифры количества эритроцитов)

Нормальный уровень сывороточного трансферринового рецептора - 1 (сТФР-1) и высокая концентрация гепцидина, характерные для АХБ, вероятно, имеют высокую диагностическую ценность. Однако их применение в клинической практике ограничивается отсутствием доступных коммерческих тест-систем и стандартизации в педиатрической практике.

Индикатором неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемии у пациента и предиктором эффективного ответа на рчЭПО-терапию является уровень с-ЭПО <100 МЕ/л при Нб <100 г/л.

Костномозговая пункция не показана в связи с достаточной информативностью морфологических и биохимических показателей, за исключением редко возникающего

подозрения на сидеробластную анемию (у пациентов с гипохромной анемией при нормальных показателях обмена железа) с целью выявления кольцевидных сидеробластов.

Подозрение на наследственные формы анемии может возникнуть в случае хронической анемии, резистентной к ферротерапии, стойкого снижения (низкий уровень трансферрина, ОЖСС и β -глобулиновой фракции при атрансферринемии) или повышения (высокий уровень гепцидина при отсутствии других маркеров воспаления при железорефрактерной ЖДА) отдельных лабораторных показателей обмена железа.

3.4. Причины и признаки декомпенсации хронической анемии.

Декомпенсация анемии, у пациента с острым или хроническим заболеванием, может произойти в следующих случаях:

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

Ранние признаки декомпенсации:

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

Признаки острой декомпенсации:

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

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

3.5 Влияние анемии на качество жизни детей.

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. У взрослых доказано прямое влияние низкого 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.

4.1 Модель пациента 1. Анемия у пациента с хроническим заболеванием.

Клиническая ситуация: Анемия у пациента с хроническим заболеванием.

Группа заболеваний: длительно текущие воспалительные заболевания: воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания соединительной ткани, хронические инфекции, острые инфекции, длительностью более 2 недель.

Профильность подразделения, учреждения: любые отделения педиатрического профиля.

Функциональное назначение отделения, учреждения: лечебно-диагностическое.

Код по МКБ-10: D 63.8.

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анемия является одним из частых проявлений хронических заболеваний, протекающих с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Степень риска возникновения АХБ прямо пропорциональна выраженности и длительности проявлений ССВО. Следовательно вероятность развития АХБ повышается в активной фазе (при обострении) хронических заболеваний, в случае невозможности проведения эффективной терапии основного заболевания или резистентности к ней.

4.1.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для профилактики в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях	1	10

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	системы крови		
A01.05.002	Визуальное исследование при заболеваниях системы крови	1	10
A01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови	1	10
A01.05.004	Перкуссия 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
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	2
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	0,1	2
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	2
A08.05.008	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	1	2
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	2
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	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
A09.05.009	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке 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	0,5	1

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	билирубина в крови		
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	1	1
A09.05.082	Исследование уровня эритропоэтина крови	0,2	1
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	3
A11.01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	0,5	6
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,5	3
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2

4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При сборе у пациента анамнеза выясняют наличие возможных других причин анемии: кровотечения (острые и хронические)интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные, глистные инвазии, аутоиммунные, болезни почек) дефицит железа, фолатов, витамина В12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

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

1. сердцебиение;
2. одышка, усиливающаяся при физической нагрузке;
3. головокружение, шум в ушах;
4. 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 проводимой терапии.

При осмотре врач должен оценивать, как объективные физикальные данные (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).

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 2.

Таблица 2 — Лечение АХБ 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		0,8		
		эпоэтин альфа	0,7	4500 Ед/кг	27000МЕ
		эпоэтин бета	0,1	4500 Ед/кг	27000МЕ
	другие		0,9		

	антианемические препараты				
	парентеральные препараты трехвалентного железа	железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	0,4	100 мг	900 мг
		Железа карбоксимальтозат	0,1	100 мг	900 мг
	Пероральные препараты двухвалентного железа	Сульфат железа	0,3	120 мг	1680 мг
	Пероральные препараты трехвалентного железа	Железа (III) гидроксид полимальтозат	0,1	150мг	2100мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной (рассчитанной на пациента весом 30 кг). В каждом конкретном случае доза должна быть подобрана пациенту индивидуально, из расчета на килограмм массы тела. Для эпоэтинов в режиме введения п/к в дозе 150 Ед/кг/сут 3 раза в неделю Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза для средней продолжительности терапии 2 недели.

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Адекватное лечение основного заболевания – наиболее эффективный способ лечения АХБ. Лечение АХБ необходимо при всех хронических заболеваниях трудно поддающихся терапии (системные заболевания соединительной ткани, хронические воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция и др.), поскольку анемия негативно влияет на качество жизни пациента, ухудшает прогноз и исходы заболеваний и является независимым фактором риска повышенной летальности. Поскольку из-за повышенной концентрации гепцидина при АХБ снижается всасывание железа в кишечнике, лечение данного вида анемии пероральными препаратами железа неэффективно. Частичный эффект от пероральной ферротерапии может наблюдаться у пациентов с АХБ, развившейся на фоне ДЖ.

Внутривенная ферротерапия с патогенетической точки зрения более целесообразна при АХБ, однако если она используется в виде монотерапии (только в случаях доказанного ДЖ при АХБ по низкому уровню НТЖ < 20% или СФ < 100 мкг/л) следует ожидать высокого уровня резистентности (около 50%) к терапии. Это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, характерной для АХБ. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХБ является комбинированное использование ЭСП и внутривенных препаратов железа. Использование пероральных препаратов железа вместо внутривенной ферротерапии допустимо, но может снижать ответ на рчЭПО терапию.

В настоящее время самый большой опыт применения рчЭПО у детей и подростков имеется у пациентов с хронической почечной недостаточностью (см. соответствующие клинические рекомендации). В литературе доступны немногочисленные публикации о эффективности рчЭПО в сочетании с препаратами железа при АХБ у детей.

Протокол применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения АХБ у детей и подростков

Показания к применению:

НЬ < 100 г/л

Противопоказания к применению:

- гематокрит свыше 0,6;
- лейкоцитоз свыше 40×10^9 /л;
- тромбоцитоз свыше 700×10^9 /л;
- индивидуальная непереносимость препарата

Сроки лечения:

- продолжительность терапии до 12 недель.

Режимы дозирования:

150-300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно или 600 МЕ/кг 1 раз в неделю внутривенно.

Терапевтический режим:

- стартовая доза рч ЭПО - 150 МЕ/кг
- на фоне лечения рчЭПО необходимо дополнительно назначать внутрь или внутривенно препараты железа в суточной дозе не более 5 мг/кг для профилактики функционального дефицита железа.

Лабораторный контроль:

- общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, тромбоцитов перед началом терапии и на фоне лечения каждые 7-10 дней.

Требования к результатам лечения:

- целевой уровень Hb – 110 г/л

Коррекция дозы рч ЭПО:

При отсутствии полного терапевтического ответа через 2 недели применения рч-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг, определяемого как повышение уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л от исходного при отсутствии трансфузий эритроцитарной массы, разовая доза препарата увеличивается на 50 МЕ/кг. Последующее увеличение дозы рч-ЭПО предусматривается каждые 2 недели на 50 МЕ/кг при условии недостаточной скорости прироста уровня гемоглобина (< 5 г/л в неделю), максимально 300 МЕ/кг. Если доза в 300 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшее повышение дозы нецелесообразно. Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация превышает 120 г/л, следует прекратить введение препарата.

4.1.6 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальные требования отсутствуют.

4.1.7 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Специальные требования отсутствуют.

4.1.8 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол не перестает действовать при появлении признаков АХБ. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- а) другого раздела настоящего протокола ведения больных
- б) протокола ведения больных с основным (и сопутствующим) заболеванием/синдромом.

4.1.9 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента:

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*(3)	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД*(4)	СКД*(5)
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы		0,5			
		Натрия хлорид		мл	200	1200

Уровень доказательности

Применение ЭСП при АХБ у детей патогенетически обосновано, однако имеет недостаточную доказательную базу. Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для того, чтобы высказаться за или против применения ЭСП при АХБ в педиатрической практике. До этих пор применение ЭСП возможно в рамках исследовательских протоколов, а также в некоторых исключительных случаях, например, по религиозным убеждениям, как альтернатива гемотрансфузиям (уровень С).

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

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов, проходящих подготовку к хирургическим вмешательствам 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 мониторинге являются:

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

При необходимости при мониторинге 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 мониторингование, 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 мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.9 Порядок формирования отчета

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

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование 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
заболеванием

* Анемия у пациента с хроническим

Группа заболеваний:

* Длительно текущие воспалительные

заболевания: хронические воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания соединительной ткани, хронические инфекции, острые инфекции, длительностью более 2 недель

ДАННЫЕ ОСМОТРА

Симптомы	Дата												Примечание

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Код услуг и	Наименование услуги	Дата						Примечание

ПРОФИЛАКТИКА

Дата											
<u>Средства, для лечения основного заболевания</u>											
<u>Препараты _____ для профилактики анемии</u>											

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА	ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ	НАЧАЛО НАБЛЮДЕН ИЯ	ОКОНЧАНИЕ НАБЛЮДЕНИ Я	ПРИМЕЧАНИЕ
	Пациент соблюдает режим питания, режим двигательной активности	да/нет да/нет	да/нет да/нет	да/нет да/нет

			да/нет
Осложнения заболевания (указать, какие именно):	•	да/нет	да/нет
	•	да/нет	да/нет
	•	да/нет	да/нет
	•	да/нет	да/нет
Лекарственные осложнения	Наименование препарата, их вызвавшего Проявления Дата проявления Дата купирования		
ИСХОД: •			
Продолжения профилактики:			
Информация о пациенте передана в учреждение, мониторирующее протокол профилактики тромбоэмболических синдромов: (дата)			

ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да нет	Примечание
	Выполнение сроков выполнения услуг	да нет	
	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	да нет	

	Соответствие профилактике 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., 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-90м// *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, 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. Dallalio 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., 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 крови. 2010. ГОСТ Р 53470-2009.
33. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотранфузионная терапия в педиатрии 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. Liunbruno 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 α : 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., Näsman 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.
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., Моршакова 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., Шукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. - 656 с.