

Клинические рекомендации

Анемия при злокачественных новообразованиях

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

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Иные диагностические исследования.....	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	13
3.1 Консервативное лечение	13
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	18
6. Организация оказания медицинской помощи	18
Критерии оценки качества медицинской помощи	19
Список литературы.....	21
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	28
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	30
Приложение В. Информация для пациента	31

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	32
---	----

Список сокращений

АЗН – анемия при злокачественных новообразованиях

ДЖ – дефицит железа

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОВ – общая выживаемость

ЭСП – эритропозстимулирующие препараты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКС – фиброколоноскопия

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ФЛС – фиброларингоскопия

ЕСОG - шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака

Hb – гемоглобин

Hct – гематокрит

MCV – средний объем эритроцита

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Термины и определения

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) – это снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно 120 г / л) или более чем на 20 г / л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением.

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) – группа лекарственных средств, стимулирующих процесс образования эритроцитов в костном мозге, которые применяются для лечения анемий.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжёлая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л.

Последствия анемии могут включать нарушение ответа на лечение рака и снижение общей выживаемости (ОВ), даже если прямая причинно-следственная связь еще не установлена [1, 2], а также снижение качества жизни пациентов вследствие различной степени нарушения толерантности к нагрузке и связанных с анемией симптомов.

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

Основные причины развития анемии у онкологических пациентов [3, 4, 5, 6]:

1. Хроническое воспаление за счет негативного воздействия провоспалительных опухолевых цитокинов на гемопоэз и процесс обмена железа
2. Миелосупрессия и деструкция эритроцитов в результате цитостатического воздействия противоопухолевой терапии (лекарственной терапии, лучевой терапии)
3. Супрессия процесса кроветворения и дифференцировки клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге опухолевым процессом или противоопухолевым лечением
4. Нарушение процессов синтеза эритропоэтинов
5. Острые и хронические кровотечения
6. Нарушение процессов метаболизма железа
7. Нарушение выработки фактора Кастла с развитием В12-дефицитной анемии
8. Нарушение функции почек со снижением продукции эритропоэтинов
9. Гемолиз (повышенное разрушение эритроидных клеток) вследствие аутоимунных реакций, микроангиопатии и др.

Таким образом, патогенез анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями достаточно сложен и связан как с прямыми, так и с опосредованными

эффектами опухолевого процесса на организм, а также с возможным в ряде случаев угнетающим действием противоопухолевого лечения на клетки эритроидного ростка кроветворения.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия и дефицит железа (ДЖ) - частые осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями, особенно, получающих химиотерапевтические препараты [7]. Согласно результатам European Cancer Anemia Survey (ECAS), у 15000 проанализированных пациентов со злокачественными новообразованиями на этапе постановки диагноза частота регистрации анемии составила 39,3%, а проведение специализированной терапии увеличило частоту регистрации анемии у этих пациентов до 67,0%. [8, 9].

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

D63.0 – Анемия при новообразованиях

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 выделяют 5 степеней тяжести анемии (табл. 1).

Таблица 1. Классификация анемии по критериям CTCAE v 5.0

Степень тяжести (grade)	Уровень Hb (г / л)	Комментарии
1	< 100 г / л	-
2	80–100 г / л	-
3	< 80 г / л	Показана гемотрансфузия
4	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство	-
5	Смерть	-

В рутинной практике часто выделяют три степени тяжести анемии:

- легкая - концентрация Hb ниже 120, но выше 90 г/л;
- средняя - концентрация Hb в пределах 90-70 г/л;
- тяжелая - концентрация Hb менее 70 г/л.

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

Основными клиническими симптомами анемии могут быть бледность кожных покровов и слизистых оболочек, учащенное сердцебиение (тахикардия), одышка (тахипное), астения, шум в ушах, головная боль.

Часто анемия связана с повышенной утомляемостью, нарушением физических функций и снижением качества жизни [10, 11, 12, 13].

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

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (по критериям шкал оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Диагноз анемии при ЗНО может быть заподозрен на основании анамнестических данных, результатов физикального обследования; **устанавливается** на основании результатов лабораторных исследований.

Основным диагностическим критерием анемии является стойкое снижение гемоглобина менее 120 г/л.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на анемию злокачественных новообразований и всем пациентам с установленным диагнозом анемии злокачественных новообразований на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и сбор жалоб для оценки состояния пациента, а также для выявления возможных альтернативных причин анемии [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при сборе жалоб и анамнеза у больных с анемией необходимо оценить возможность наличия других причин анемии, и в частности:

- острое или хроническое кровотечение;
- гемолиз (аутоимунный, микроангиопатический);
- интеркуррентные заболевания (например, инфекционно-воспалительные заболевания, болезни почек, и др.);
- дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В12;
- наследственная анемия или гемоглобинопатия;
- предшествующая противоопухолевая терапия (вид лекарственной терапии, области применения лучевой терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины).

2.2 Физикальное обследование

• Всем пациентам с подозрением на анемию злокачественных новообразований и всем пациентам с установленным диагнозом анемии злокачественных новообразований на каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Общий физикальный осмотр подразумевает оценку общего состояния пациента по шкале оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака – ECOG (Приложение Г1), наличие симптомов гипоксии, степень компенсации анемического синдрома.*

При физикальном осмотре оценивают:

- цвет кожных покровов и видимых слизистых (бледность, желтушность);
- изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, глухость тонов, сердечные шумы);
- изменения со стороны дыхательной системы (тахипноэ);
- выраженность астении, толерантность к физической нагрузке.

У больных с АЗН большинство жалоб и клинических симптомов являются неспецифическими и, как правило, сочетаются с жалобами и клиническими проявлениями основного заболевания (опухолевого процесса), а также побочными нежелательными

явлениями проводимой специализированной терапии (лекарственной терапии, лучевой терапии).

Следует учесть, что присоединение инфекции, гипертермии, боли могут привести к декомпенсации ранее компенсированного анемического синдрома. Признаками декомпенсации могут быть затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс); усиленное использование мышц живота для дыхания; раздувание крыльев носа; форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс); изменение психического состояния; ослабление периферического пульса; застойная сердечная недостаточность (гепатомегалия, отеки);

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам с подозрением на анемию злокачественных новообразований и всем пациентам с установленным диагнозом анемии злокачественных новообразований **рекомендуется** проведение лабораторных и инструментальных исследований с целью выявления анемии, определения ее типа, уточнения степени анемии и выявления ведущих этиологических факторов [14]. Диагностику анемии и выявление ее причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [14].

- Пациентам с клиническими симптомами АЗН **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита (Hct), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *учитывая, что большинство симптомов анемии являются неспецифическими, наиболее доступным, объективным и основополагающим методом диагностики анемии является лабораторное определение концентрации гемоглобина в крови. АЗН, как правило, носит гипорегенераторный, нормоцитарный, нормохромный характер.*

- Пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями АЗН **рекомендуется** исследование показателей обмена железа, включающее

исследование уровня железа сыворотки крови, исследование содержания сывороточного ферритина, исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня ферритина в крови с целью определения характеристики анемии и дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *определение содержания сывороточного ферритина рекомендовано, как наиболее надежный тест для диагностики дефицита железа (ДЖ) («золотой стандарт»).* При оценке содержания сывороточного ферритина необходимо учесть поправку на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении). При обследовании пациентов со злокачественным новообразованием надо учитывать, что ДЖ может быть абсолютным (снижение сывороточного ферритина менее 10 мкг/л), и функциональным с нарушением мобилизации железа из макрофагов при сохраненном адекватном пуле хранения (снижение насыщения трансферрина железом меньше 20%, сывороточного ферритина менее 10 мкг/л) [22].

- Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить В12 или фолиеводефицитную анемию, **рекомендуется** определение уровня витамина В12 (цианокобаламина) и фолиевой кислоты в сыворотке крови [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить гемолитическую анемию, **рекомендуется** проведение тестов на гемолиз (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить скрытое желудочно-кишечное кровотечение, **рекомендуется** исследование кала на скрытую кровь [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить нарушение почечной функции, **рекомендуется** исследование уровня креатинина в крови и/или определение клиренса креатинина [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить миелодиспластический синдром или нарушение почечной функции, **рекомендуется** исследование концентрации эндогенного эритропоэтина [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на АЗН и с установленным диагнозом АЗН **рекомендуется** проведение инструментальных исследований с целью выявления ведущих этиологических факторов, исключения кровотечения (в том числе, скрытого) и принятия мер по его остановке [14, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Диагностику анемии и выявление ее причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний к гемотрансфузии) или назначения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Вид инструментального диагностического исследования определяется клинической картиной. В зависимости от клинической картины, выполняется:*

- рентгенография органов грудной клетки,
- обзорный рентгеновский снимок брюшной полости,
- компьютерная томография органов грудной полости,
- компьютерная томография органов брюшной полости,
- компьютерная томография органов малого таза, и другие;
- ультразвуковое исследование органов грудной клетки,
- брюшной полости, малого таза, мягких тканей, почек и другие;
- эзофагогастродуоденоскопия,
- фиброколоноскопия,
- фибробронхоскопия,
- ларингоскопия,

- фарингоскопия, и другие.

2.5 Иные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на анемию, вызванную нарушением костномозгового кроветворения или метастазами в костный мозг, или иными причинами, отличными от основного злокачественного новообразования, **рекомендуется** проведение исследования костного мозга [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: для исследования костного мозга может выполняться цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга — по показаниям;

- Пациентам с планирующейся гемотрансфузией эритроцитодержащих компонентов крови **рекомендуется** проведение исследований группы крови и резус фактора [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: проводится определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, к и определение антиэритроцитарных антител, иные исследования по показаниям.

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Гемотрансфузия эритроцитарной массы

- Всем пациентам с концентрацией гемоглобина ниже 70 г/л или с наличием клинических симптомов анемической гипоксии **рекомендовано** проведение гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови [15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: эритроцитсодержащие компоненты донорской крови – компоненты донорской крови, содержащие эритроциты (эритроцитная масса, эритроцитная взвесь и т. д.).

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются однозначно безопасным и эффективным методом. Так, гемотрансфузии могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота — 1: 1000), трансфузионными поражениями лёгких (частота — 1: 5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота — 1 : 10000), передачей вирусов гепатита В (частота — 1 : 30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота — 1 : 1000000) [34, 35]. Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная гемотрансфузией, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря) [34, 35]. Повышение концентрации Hb после гемотрансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этим ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb [34, 35].

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 03.06.2013 г. № 348Н, гемотрансфузии при снижении концентрации Hb <70–80 г / л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до ≤ 25 %. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии. Таким образом, концентрация Hb изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий. Поэтому решение всегда должно быть результатом клинического суждения лечащего врача, и основываться в первую очередь на объективных признаках гипоксии, принимая во внимание сопутствующие факторы риска (кровотечения, интеркуррентные инфекции, предстоящая химио/лучевая терапия и др.). При частых

трансфузиях пациентам предпочтительно получать облученную, обедненную лейкоцитами эритроцитную массу. Было показано, что лейкоредукция достоверно уменьшает риск фибрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также передачу инфекционных патогенов, в частности, цитомегаловируса (ЦМВ) [30, 31]. Облучение эритроцитной массы предотвращает развитие трансфузионно-ассоциированной реакции трансплантат-против-хозяина у иммунокомпромитированных пациентов [32, 33].

3.1.2 Лекарственная терапия с целью коррекции АЗН

- Пациентам с симптомной анемией или уровнем гемоглобина менее 100 г/л **рекомендовано** проведение лекарственной терапии эритропоэстимулирующими препаратами (ЭСП) в монорежиме или в комбинации с препаратами железа [14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: применение ЭСП может быть показано при симптомной анемии, $Hb < 100$ г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г / л при исходном уровне $Hb < 100$ г / л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70 % случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95 % ДИ 0,6–0,68). У пациентов с солидными опухолями и пациентов, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и других видах ХТ. В ряде исследований продемонстрировано улучшение качества жизни при применении ЭСП. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны незначимыми.

Применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбозмобических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67 % по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95 % ДИ: 1,35–2,06). Однако назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических пациентов изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Данные трёх

мета-анализов показали негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, а результаты двух других мета-анализов подобного влияния не выявили. Однако во всех мета-анализах не было выявлено значимого негативного влияния ЭСП у пациентов, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у пациентов, не получающих ХТ или ХЛТ.

Противопоказания к применению ЭСП:

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- неконтролируемая АГ;
- высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют);

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих ХТ, представлены в табл. 1 (см. приложение А3).

Препараты железа (B03A)

- Пациентам с доказанным абсолютным дефицитом железа **рекомендуется** назначение препаратов железа [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у ряда пациентов на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа, в связи с чем необходимо измерение насыщения железом сывороточного трансферрина, содержания сывороточного ферритина и С-реактивного белка исходно и в динамике. Показателями нарушения обмена железа являются содержание сывороточного ферритина <100 нг / мл и насыщения железом сывороточного трансферрина <20 %. Содержание сывороточного ферритина <100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа. Более высокое содержание сывороточного ферритина (100–800 нг / мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина <20 % свидетельствует о функциональном дефиците железа. У больных с анемией и дефицитом железа применение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов и уменьшает число пациентов, нуждающихся в

трансфузиях эритроцитов. Лекарственная форма препарата железа зависит от клинической ситуации, в ряде случаев предпочтительны в/в лекарственные формы, если при приёме внутрь железо плохо всасывается или вызывает диспепсию.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

Пероральные препараты железа назначаются в соответствии с инструкцией по применению. Рекомендуемые дозы и режим парентерального введения препаратов железа представлены в табл. 2. (см. приложение А3)

- Пациентам с развитием аутоиммунной гемолитической анемии на фоне ЗН **рекомендуется** проведение терапии в соответствии с протоколами лечения аутоиммунных гемолитических анемий.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в ряде случаев, развитие аутоиммунного гемолиза, например при лимфопролиферативных заболеваниях, является показанием к проведению специфической химиотерапии.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфических методов реабилитации и санаторно-курортного лечения для больных с АЗН не разработано. Реабилитация пациентов с АЗН должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-онколога, врача-гематолога. Кроме этого, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и включать (по показаниям) социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

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

Специфических методов профилактики и диспансерного наблюдения для больных с АЗН не разработано. Для своевременного выявления АЗН необходим регулярный контроль клинического анализа крови в период терапии и диспансерного наблюдения по основному заболеванию (злокачественному новообразованию).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

В связи с тем, что АЗН является осложнением самого онкологического заболевания или проводимого лечения онкологического заболевания, ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) уровень гемоглобина крови ниже уровня 70 г/л;
- 2) уровень гематокрита ниже показателя 30%;
- 3) наличие клинических признаков анемической гипоксии (в том числе, при уровне гемоглобина крови выше 70 г/л и уровне гематокрита выше 30%)

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) разрешение анемии;
- 2) разрешение симптомов анемической гипоксии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на развитие анемии при злокачественных новообразованиях выполнено лабораторное исследование крови с оценкой гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов.	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на дефицит железа в крови выполнено определение уровня железа в сыворотке крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование насыщения трансферрина железом.	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением на развитие внутреннего кровотечения выполнено УЗИ (в зависимости от предполагаемой локализации источника кровотечения)	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на развитие внутреннего кровотечения выполнено эндоскопическое исследование (в зависимости от предполагаемой локализации источника кровотечения)	Да/нет
5.	Пациенту с подозрением на развитие внутреннего кровотечения выполнено рентгенологическое исследование (в зависимости от предполагаемой локализации источника кровотечения)	Да/нет
6.	Пациенту с зарегистрированным уровнем гемоглобина крови, ниже 70 г/л или клиническими признаками анемической гипоксии, выполнена трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (при отсутствии противопоказаний к проведению операции трансфузии компонентов крови)	Да/нет
7.	Пациенту с зарегистрированным уровнем гемоглобина крови ниже	Да/нет

100 г/л или клиническими признаками анемической гипоксии, выполнена терапии ЭСП и/или препаратами железа	
---	--

Список литературы

1. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–2221.;
2. Hudis CA, Van Belle S, Chang J, Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(Suppl 5): 55–69;
3. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in Cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, No Supp. 7. P. 167–172;
4. Dallalio G., Law E., Means R.T. Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // *Blood*. Blood, 2006. Vol. 107, No 7. P. 2702–2704;
5. Dicato M. Anemia in Cancer: Some Pathophysiological Aspects // *Oncologist*. Alphamed Press, 2003. Vol. 8, No S1. P. 19–21.;
6. Кулибаба Т.Г., Пчелин И.Ю., Слепых Л.А. Особенности анемического синдрома у онкологических пациентов // *Juvenis Scientia*, 2018. - № 9 – С. 10-16
7. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegrd G., et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–2306
8. Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 1886–1892.
9. Delarue R, Tilly H, Salles GA et al. Iron parameters and relation to prognosis in elderly patients with aggressive lymphoma receiving first line immunochemotherapy: an analysis of the Lysa LNH 03-6B Study. *Blood* 2013; 122 (Abstr 2202).
10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–2448;
11. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 979–986.;

12. Crawford J, Cella D, Cleeland CS et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888–895.;
13. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84(Suppl 1): 31–37;
14. Becker P.S. et al. Hematopoietic growth factors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2020. 2020. P. 98.
15. Shah N., Andrews J., Goodnough L.T. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies // *Blood Rev.* Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, No 5. P. 291–299;
16. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты: Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009. 2010;
17. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.;
18. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 400 с.;
19. Razzouk B.I. et al. Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2006. Vol. 24, No 22. P. 3583–3589.;
20. Bohlius J. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, No 15. P. 1336–1351.;
21. Bennett C.L. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* *JAMA*, 2008. Vol. 299, No 8. P. 914–924.;
22. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression // *Clinical Cancer Research.* American Association for Cancer Research, 2011. Vol. 17, No 20. P. 6373–6380.;
23. (UK) N.C.G.C. Alternatives to blood transfusion for patients having surgery: Oral iron, IV iron and erythropoietin. National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2015

31. King K.E. et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs // *Transfusion*. Transfusion, 2004. Vol. 44, № 1. P. 25–29.
32. Dzik W.H. Leukoreduction of blood components // *Current Opinion in Hematology*. Curr Opin Hematol, 2002. Vol. 9, № 6. P. 521–526.
33. Rühl H., Bein G., Sachs U.J.H. Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease // *Transfusion Medicine Reviews*. Transfus Med Rev, 2009. Vol. 23, № 1. P. 62–71.
34. Dwyre D.M., Holland P. V. Transfusion-associated graft-versus-host disease // *Vox Sanguinis*. Vox Sang, 2008. Vol. 95, № 2. P. 85–93.
35. Win N, Almusawy M, Fitzgerald L, et al. Prevention of hemolytic transfusion reactions with intravenous immunoglobulin prophylaxis in U-patients with anti-U. *Transfusion*. 2019;59(6):1916–1920. doi: 10.1111/trf.15230.
36. Губанова М.Н., Серба И.К., Шестаков Е.А., и др. Эволюция переливания крови в Пироговском центре // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. — 2017. — Т.12. — №4 (часть 2). — С. 90–92. [Gubanova MN, Serba IK, Shestakov EA, et al. Blood transfusion evolution in the Pirogov center. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017; 12(4 Pt 2):90–92. (In Russ).]

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Орлова Рашида Вахидовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO); член Американского общества клинических онкологов (ASCO); член Европейского общества медицинских онкологов (ESMO).
2. Гладков Олег Александрович – д.м.н., заслуженный врач РФ, директор ООО «Эвимед», г.Челябинск.
3. Кутукова Светлана Игоревна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO); член Американского общества клинических онкологов (ASCO), член стоматологической ассоциации России (СТАР), член стоматологической ассоциации Санкт-Петербурга (СТАСПб).
4. Копп Михаил Валерьевич – д.м.н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO); член Американского общества клинических онкологов (ASCO); член Европейского общества медицинских онкологов (ESMO).
5. Королева Ирина Альбертовна – д.м.н. профессор, Медицинский университет «Реавиз», член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO); член Американского общества клинических онкологов (ASCO); член Европейского общества медицинских онкологов (ESMO).
6. Поддубная Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии и паллиативного лечения им.акад. А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
7. Аль-Ради Любовь Саттаровна – к.м.н., старший научный сотрудник клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

8. Моисеева Татьяна Николаевна – к.м.н., заведующая клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи 31.08.57
2. Врачи-гематологи 31.08.29
3. Врачи-терапевты 31.08.49

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

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

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

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

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

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

	интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

Таблица 1. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа1	Эпоэтин бета1	Эпоэтин тета1	Дарбэпоэтин альфа1
Начальная доза	150 МЕ / кг × 3 раза в нед. 12 000 МЕ × 3 раза в нед. 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	30 000 МЕ × 1 раз в нед.	20 000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг / кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25–50 % дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г / л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г / л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

¹ Все эритропоэтины вводятся п / к.

² Достижение уровня Hb 120 г / л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г / л за 2 нед.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	• В / в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В / в капельно: 7 мг / кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа	В / в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг — для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг — 1,5 мг / кг; ожидание — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтоза ¹	• В / в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В / в капельно 20 мг / кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин.	Нет
Железа [III] гидроксид	Зависит от точного типа декстрана,	В / в медленно (в течение 1–2 мин.)

декстран ¹	см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).	25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> • До 500 мг внутривенно струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. • Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин. • Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин. 	Нет

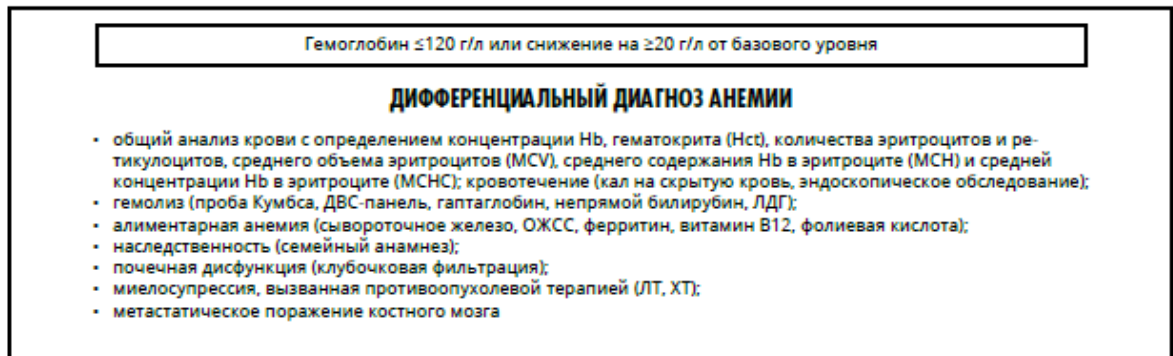
¹ Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы введения витаминов

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Цианкобаламин (Витамин В12)	0,5 мг / мл — 1,0 мл, п / к через день	Нет
Фолиевая кислота (витамин В9)	2 – 5 мг / сут. внутрь	Нет

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1. Рекомендуемый алгоритм обследования пациента с анемией при злокачественном новообразовании.



ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ

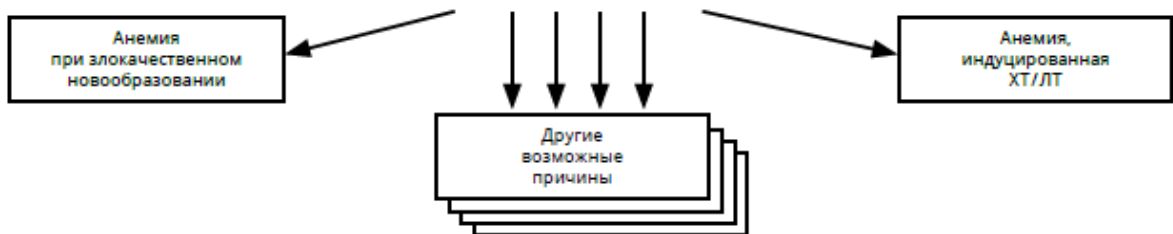
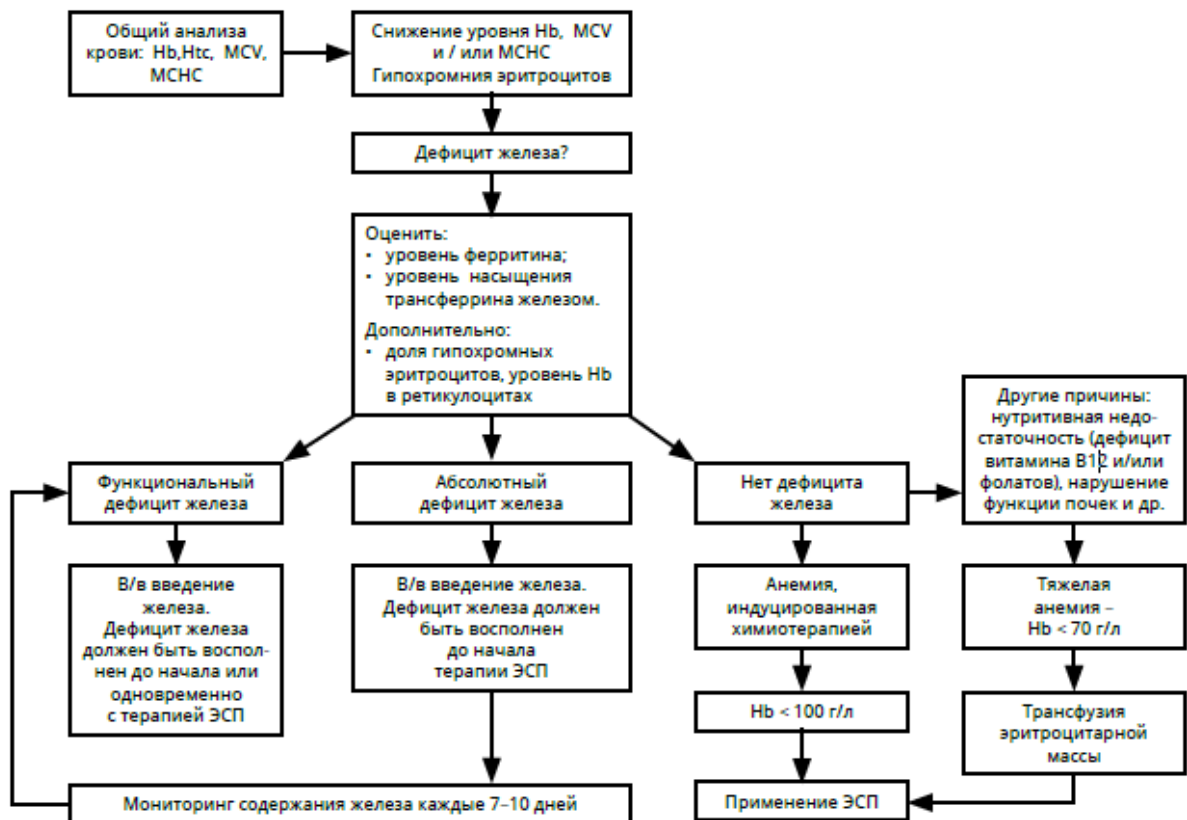


Схема 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями.



Приложение В. Информация для пациента

Анемия является частым симптомом самих злокачественным новообразований, а также частым осложнением противоопухолевого лечения (лекарственной и лучевой терапии). Основной причиной анемии при злокачественных новообразованиях является угнетение процессов роста и созревания эритроцитов в костном мозге пациента, но также анемия может быть следствием других причин (кровопотеря, разрушение эритроцитов и др).

Анемия негативно влияет на качество жизни пациента и на эффективность противоопухолевого лечения (за счет невозможности проведения циклов лекарственной и лучевой терапии в оптимальных дозах и в оптимальные сроки – при развитии анемии появляется необходимость уменьшать рассчитанную дозу лекарственного препарата и увеличивать длительность периода между циклами лекарственной и лучевой терапии).

Среди основных симптомов анемии следует выделить бледность кожных покровов и слизистых оболочек, учащенное сердцебиение, появление одышки при незначительных физических нагрузках и в покое, усиливающиеся при физической нагрузке, головокружение, ощущение шума в ушах, чувство слабости, повышенная утомляемость.

Основным клинико-лабораторным тестом для выявления анемии является клинический анализ крови, в котором оценивают уровень гемоглобина крови и гематокрит.

При значительном снижении уровня гемоглобина – ниже 70 г/л – самым оптимальным и эффективным методом коррекции анемии является операция переливания крови (гемотрансфузия). Однако, эффективность гемотрансфузии не всегда высокая и, зачастую, не приводит к стойкому повышению уровня гемоглобина.

При анемии с уровнем гемоглобина выше 70 г/л, а также при отказе пациента от гемотрансфузии, или при паллиативном лечении основными методами коррекции анемии могут быть применение лекарственных препаратов: эритропоэзстимулирующих препаратов и препаратов железа.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала EGOG/ВОЗ для оценки общего состояния пациента

Название на русском языке: шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака.

Оригинальное название (если есть): The ECOG Scale of Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655 [106].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка общего состояния пациента.

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация).

Оценка	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)

3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

Пояснения: отсутствуют.