

Клинические рекомендации

Нейробластома

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C47.3, C47.4, C47.5, C47.6, C47.8, C47.9, C48.0, C74.1, C74.9, C76.0, C76.1, C76.2, C76.7, C76.8

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: 2020 г.

Разработчик клинической рекомендации:

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Утверждено:

Общественная организация
Национальное общество детских
гематологов и онкологов

Президент НОДГО,
академик РАН
Румянцев А.Г.



Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от «14» 04 2020 г. № 16/2-3-4)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания 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	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	14
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	20
2.5 Иные диагностические исследования	33
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	39
3.1 Лечение пациентов группы наблюдения (низкого риска)	40
3.2 Лечение пациентов группы промежуточного риска	47
3.3 Лечение пациентов группы высокого риска	51
3.4 Нутритивный скрининг и мониторинг	58
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	62

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	63
6. Организация оказания медицинской помощи	68
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	70
7.1 Особенности проведения томографических исследований у детей	70
7.2 Ведение пациентов с развитием абдоминального компартмент-синдрома, как ЖУС, обусловленного большими размерами первичной опухоли и/или метастатическим поражением печени	73
7.3 Определение событий.....	84
7.4 Оценка ответа на лечение пациентов с нейробластомой всех групп риска	85
7.5 Особенности хирургического лечения нейробластомы.....	86
Критерии оценки качества медицинской помощи	89
Список литературы.....	92
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	97
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	99
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	102
Приложение А3.1. Курсы химиотерапии, применяемые для лечения нейробластомы.....	102
Приложение А3.2. Особенности проведения лучевой терапии при нейробластоме	98
Приложение А3.3. Режимы кондиционирования.....	101
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	105
Приложение В. Информация для пациента	109
Приложение Г1. Оценка нутритивного статуса	111

Список сокращений

АКС	– абдоминальный компартмент синдром
БСВ	- бессобытийная выживаемость
ГН	– ганглионейрома
ГНБ	- ганглионейробластома
ДВИ	– диффузионно-взвешенные изображения
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ЗНО	– злокачественные новообразования
ЖУС	- жизнеугрожающие симптомы
КТ	- компьютерная томография
КУ	– контрастное усиление
МЙБГ	- йобенгуан [¹²³ I]
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НБ	– нейробластома
НСЕ	– нейронспецифическая енолаза
ОВ	- общая выживаемость
ОМС	– опсоклонус-миоклонус синдром
ОФЭКТ	- однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОХЧО	- очень хороший частичный ответ
ПО	- полный ответ
ПХТ	- полихимиотерапия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РОД	- разовая очаговая доза
РФ	- Российская Федерация
РФП	- радиофармпрепарат
СОД	- суммарная очаговая доза
СНС	- симпатическая нервная система
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ТГСК	- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦВК	– центральный венозный катетер
ЦНС	– центральная нервная система
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЭХО-КГ	– эхокардиография
ЭК	– эпидуральная компрессия

BuMel – режим кондиционирования бусульфана/ мелфалан
CEM – режим кондиционирования карбоплатина/ этопозид/ мелфалан
CTV – clinical target volume
del1p - делеция 1 p
FISH - флуоресцентная гибридизация *in situ*
GTV – gross tumor volume
IDRF - Image Defined Risk Factors
imb1p - дисбаланс 1p
IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy
INRGSS - International Neuroblastoma Risk Group Staging System
NSS - International Neuroblastoma Staging System
PTV – planning target volume
TreoMel – режим кондиционирования треосульфана/ мелфалан
VMAT – VoluMetric Arc Therapy

Термины и определения

Общая выживаемость (ОВ) оценивается как время, прошедшее от момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за пациентом.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивается как время, прошедшее от момента постановки диагноза НБ до неблагоприятного события, под которым понимают прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

Под **прогрессией заболевания** понимают появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого ранее существующего доступного измерению очага $> 25 \%$; выявление поражения костного мозга клетками НБ в случае, если ранее костный мозг был не поражен.

Под **рецидивом заболевания** понимают появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток предшественников симпатической нервной системы (СНС). НБ является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На долю НБ приходится 7–8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0–14 лет [1–3]. Это наиболее частая солидная опухоль у детей раннего возраста, пик заболеваемости приходится на 18 мес. и 90% случаев диагностируется в возрасте до 10 лет.

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

Большинство случаев НБ рассматриваются как спорадические, однако показана возможность развития опухоли у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, включая семейные формы заболевания и формирование НБ на фоне определенных генетических синдромов. В ранних популяционных исследованиях, направленных на оценку вклада генетических факторов в развитие ЗНО детского возраста, было показано, что наследственность ответственна за 1-2 % всех случаев НБ. Однако, в последние годы широкое внедрение молекулярно-генетических исследований позволило гораздо лучше охарактеризовать генетические события, способствующие развитию НБ и выявить дополнительные генетические синдромы, характеризующиеся повышенной частотой развития НБ, а также лучше охарактеризовать семейные случаи заболевания [4].

Биологические особенности НБ представляют одну из наиболее важных инициальных характеристик опухоли, оказывающих влияние на прогноз заболевания [5]. В основе биологической и клинической гетерогенности НБ лежат генетические нарушения, которые могут быть объединены в две большие группы: нарушения числа хромосом и сегментарные нарушения. Последние характерны для опухолей, характеризующихся агрессивным клиническим течением.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет, при этом пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни. НБ является самым частым видом ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35 % всех случаев заболевания в этой возрастной группе [6–8].

Необходимость оптимизации терапевтических подходов у пациентов с НБ подчеркивается тем фактом, что НБ занимает непропорционально высокое место в структуре смертности детского населения в развитых странах, располагаясь на 3-м месте и уступая только лейкозам и опухолям центральной нервной системы (ЦНС). При этом удельный вес НБ в структуре смертности доходит до 15 % [6–8].

Дифференцированный подход к лечению пациентов со ЗНО в целом и, в частности, НБ у детей в настоящее время рассматривается как стандарт оказания специализированной медицинской помощи. В основу данного подхода положен анализ различных клинических характеристик и биологических особенностей опухоли, которые обладают влиянием на течение и прогноз заболевания, с последующей адаптацией объема и интенсивности проводимой противоопухолевой терапии в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза. Следует отметить, что основной задачей является минимализация терапевтического воздействия у пациентов с благоприятными характеристиками заболевания путем уменьшения количества и кумулятивных доз цитостатических препаратов, уменьшения числа пациентов, требующих проведения лучевой терапии (ЛТ) и больше-объемных хирургических вмешательств, и, следовательно, снижения риска отдаленных последствий терапии при сохранении высоких показателей бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). Напротив, у пациентов с сочетанием неблагоприятных характеристик опухоли предпринимаются попытки интенсификации терапии, включения новых терапевтических опций с целью нивелирования неблагоприятного влияния на прогноз заболевания упомянутых выше факторов.

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

C38.2 – ЗНО заднего средостения

C47.3 – ЗНО Периферических нервов грудной клетки

C47.4 – ЗНО Периферических нервов живота

C47.5 – ЗНО Периферических нервов таза

C47.6 – ЗНО Периферических нервов туловища неуточненное

C47.8 – ЗНО Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C47.9 – ЗНО Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48.0 – ЗНО Забрюшинного пространства

C74.1 – ЗНО Мозгового слоя надпочечника

C74.9 – ЗНО Надпочечника неуточненной части

C76.0 – ЗНО Головы, лица и шеи

C76.1 – ЗНО Грудной клетки

C76.2 – ЗНО Живота

C76.7 – ЗНО Других неуточненных локализаций

C76.8 – ЗНО Других неточно обозначенных локализаций, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от степени дифференцировки различают НБ, ганглионейробластому (ГНБ) и ганглионейрому (ГН).

Терапия пациентов с НБ основывается на их разделении на группы риска в зависимости от сочетания прогностических факторов, таких как возраст на момент постановки диагноза, стадия заболевания, молекулярно-генетические характеристики опухоли, включающие статус гена *MYCN* и делецию *1p*.

Оценка распространенности процесса при НБ проводится в рамках международной системы стадирования - INSS (International Neuroblastoma Staging System - INSS) [9]. Необходимо отметить, что INSS является постхирургической системой оценки стадии (табл. 1).

Таблица 1. Международная система оценки стадии при нейробластоме (INSS)

Стадия	Описание
1-я	- Макроскопически полностью удаленная опухоль с или без микроскопически остаточной опухоли; - ипсилатеральные лимфатические узлы не поражены, что подтверждено микроскопически (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных лимфатических узлов).

	<i>Макроскопически полностью удаленная срединно расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных (при их поражении – стадия 2А) и контрлатеральных (при их поражении – стадия 2В) лимфатических узлов трактуется как стадия 1</i>
2А	<ul style="list-style-type: none"> - Макроскопически неполностью удаленная локализованная опухоль; - ипсилатеральные, не связанные с опухолью лимфатические узлы не поражены, что подтверждено микроскопически
2В	<ul style="list-style-type: none"> - Локализованная опухоль макроскопически полностью или неполностью удаленная; - поражение ипсилатеральных, не связанных с опухолью лимфатических узлов. Отсутствие поражения увеличенных контрлатеральных лимфатических узлов должно быть подтверждено микроскопически
3-я	<ul style="list-style-type: none"> - Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая срединную линию с или без поражения лимфатических узлов; - локализованная унилатеральная опухоль с поражением контрлатеральных лимфатических узлов; - неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста или двустороннего поражения лимфатических узлов. <p><i>За срединную линию принимается позвоночный столб. Опухоли, располагающиеся на одной стороне и пересекающие срединную линию, должны инфильтрировать противоположный край позвоночного столба</i></p>
4-я	Любая первичная опухоль с диссеминацией опухоли в удаленные лимфатические узлы, кости, костный мозг, печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии)
4S	<p>Локализованная опухоль (соответствующая стадиям 1, 2А или 2В) с диссеминацией, ограниченной только печенью, кожей и/или костным мозгом у детей младше 1 года.</p> <p><i>Поражение костного мозга при 4S стадии должно быть минимальным и не превышать 10% от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата. Более массивное поражение костного мозга трактуется как 4-я стадия. Патологическое накопление</i></p>

	<i>препарата при сцинтиграфии с Йобенгуаном [123I](далее – МЙБГ) в костном мозге отсутствует</i>
--	--

Стадия заболевания при мультифокальных опухолях (например, двухстороннее поражение надпочечников) оценивается по наиболее пораженной стороне и обозначается буквой М (например, 2_м).

В 2009 г. была опубликована и внедрена новая система стратификации по стадиям, основанная не на оценке объема хирургического вмешательства, а на выявлении факторов риска при визуализации (Image Defined Risk Factors - IDRF) определяемых по данным визуализационных методов исследования (КТ и МРТ) – INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System). IDRF включают вовлечение опухолью крупных сосудов, нервных стволов, почечной ножки и других факторов, которые могут ограничить объем хирургического вмешательства и предопределить хирургические осложнения [10] (табл. 2).

Таблица 2. Факторы риска при нейробластоме выявляемые при проведение визуализационных методов исследования (КТ и/или МРТ) (Image Defined Risk Factors - IDRF) [5].

Ипсилатеральное распространение опухоли в пределах двух анатомических областей (шея-грудь, грудь-живот, живот-область таза)	
Шея	Опухоль охватывает каротидную и/или позвоночную артерии и/или внутреннюю яремную вену
	Распространение опухоли на основание черепа
	Сдавление опухолью трахеи
Шейно-грудной отдел	Вовлечение плечевого сплетения
	Вовлечение подключичных сосудов и/или позвоночной и/или каротидной артерий
	Сдавление трахеи
Грудная полость	Вовлечение аорты и/или крупных ветвей
	Сдавление трахеи и/или главных бронхов
	Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12

Брюшная полость/область таза	Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки
	Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки
	Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии
	Инвазия в одну/обе почечные ножки
	Вовлечение аорты и/или поллой вены
	Вовлечение подвздошных сосудов
	Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку
Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условии: поражение более одной трети спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или перимедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или нарушение сигнала со спинного мозга	
Инфильтрация прилежащих органов и структур: Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12-перстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка	
Состояния, требующие регистрации, но не относящиеся к IDRF: Мультифокальная первичная опухоль Плевральный выпот Асцит	

INRGSS является предоперационной системой стадирования, в рамках нее выделяют четыре стадии – L1, L2, M и MS (таб. 3).

Таблица 3. Международная система стадирования при нейробластоме, основанная на анализе факторов риска при визуализации (INRGSS) [10].

стадия	описание
L1	Локализованная опухоль, без вовлечения жизненноважных структур, определяемые, как факторы риска, выявляемые при визуализации, ограниченная одним компартментом тела
L2	Локо-регионарная опухоль с наличием одного или более факторов риска выявляемых при визуализации
M	Наличие отдаленных метастазов (исключая MS стадию)

MS	<i>Метастатическое заболевание у детей младше 18 мес. с наличием метастазов в кожу, кости и/или костный мозг</i>
----	--

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

Клиническая картина заболевания обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли, степенью инвазии и компрессии прилежащих органов и тканей, а так же анатомической локализацией метастазов. Клиническая картина может варьировать от бессимптомного течения – являться случайно находкой при проведении диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания, или проявляться пальпируемыми опухолевыми массами в брюшной полости, увеличением в размерах живота, болевым синдромом, кашлем и одышкой при локализации опухоли в средостении. При инвазии опухоли в спинномозговой канал, сдавлении периферических нервных стволов возможно развитие неврологической симптоматики в виде парезов, параличей, нарушение функции тазовых органов, отека конечностей, болевого синдрома и других проявлений [2].

При метастатических формах клиническая картина обусловлена локализацией метастазов, варьируя от случайной находки при выполнении обследования, до развития анемического синдрома при поражении костного мозга, болевого синдрома при поражении костей, нарушение зрения при наличии метастазов в орбите, вплоть до полной слепоты. Массивное метастатическое поражение печени может проявляется в виде увеличения в размерах живота, гепатомегалии.

Клиническая картина заболевания так же может быть обусловлена наличием и характером паранеопластического синдрома.

НБ является опухолью, которая по сравнению с другими видами ЗНО наиболее часто сопровождается развитием паранеопластических синдромов.

Паранеопластические синдромы при НБ включают следующие состояния: секреторная диарея (первичная и вторичная), синдром опсоклонус-миоклонус (ОМС), запоры, артериальная гипертензия и другие.

Так, у ряда пациентов продукция вазоинтестинального пептида приводит к длительной, некупируемой диарее, сопровождающейся электролитными нарушениями.

НБ рассматривается как высоко иммуногенная опухоль, при которой описано развитие иммуноопосредованных паранеопластических синдромов. Одним из наиболее

частых паранеопластических синдромов при НБ является ОМС – опсоклонус - миоклонус синдром. Частота ОМС при НБ достигает 2–4 %. ОМС, известный под синонимами «синдром танцующих глаз» и «энцефалопатия Кинсбурна», характеризуется тремя основными проявлениями: опсоклонус (совместные быстрые, нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда), миоклонус (подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо) и атаксия. Эти симптомы часто ассоциированы с поведенческими нарушениями (например, раздражительностью, плаксивостью, вплоть до проявлений аутоагрессии и агрессии по отношению к родителям), нарушением сна и когнитивными расстройствами [11].

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

Диагнозы нейробластомы и ганглионейробластомы устанавливаются на основании международных критериев (Brodeur G.M., 1993), которые включают [12]:

- *патолого-анатомическое исследование ткани первичной опухоли/метастаза/трепанобиоптата костного мозга с применением иммуногистохимических методов;*

ИЛИ

- *патолого-анатомическое исследование ткани первичной опухоли/метастаза/трепанобиоптата костного мозга (с или без выполнения иммуногистохимического исследования) и повышения уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и/или моче);*

ИЛИ

- *выявление клеток нейробластомы в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии, и повышение уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и/или моче.*

Диагностика и ведение пациентов в возрасте до 3 месяцев в хорошем клиническом состоянии с локализованным образованием надпочечников [13].

Новорожденные или дети раннего возраста имеют хороший прогноз даже без специфического лечения. Образования надпочечников, выявляемые при выполнении стандартного УЗИ, у ребенка с хорошим клиническим статусом могут являться как

нейробластомой, так и кровоизлиянием. В данном случае первичное обследование может состоять из двух этапов.

1. Обследования, необходимые для всех детей в возрасте до 3 месяцев:

- a. клинический статус – особое внимание нужно уделить кожным покровам, окружности живота, размерам печени при пальпации;*
- b. полный анализ крови: электролиты, оценка функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), почек (креатинин, мочевины, мочевая кислота) и коагулограмма;*
- c. опухолевые маркеры: ЛДГ, ферритин, НСЕ, при возможности – уровень метаболитов катехоламинов (ВМК, ГВК) в сыворотке крови и моче;*
- d. УЗИ шеи, брюшной полости (с оценкой размеров образования надпочечника и с оценкой размеров и структуры печени для исключения метастатического поражения), таза и головного мозга;*

В случае наличия у ребенка первых 3-х месяцев жизни локализованного объемного образования надпочечника, без компрессии окружающих органов по данным УЗИ ОБП; отсутствии данных за метастатическое поражение по результатам клинического осмотра и УЗИ ОБП; при удовлетворительном соматическом статусе, ребенок может быть оставлен под динамическим наблюдением до достижения возраста 3 месяцев с регулярной оценкой общего состояния и выполнением УЗИ ОБП (не реже 1 раза в 2 недели).

Другие исследования могут быть отложены, если ребенок в хорошем клиническом состоянии, но должны быть выполнены в возрасте 3 месяцев в случае сохранения объемного образования перед какой-либо противоопухолевой терапией.

Обследования, необходимые при сохранении опухоли в возрасте старше 3 месяцев.

В случае сохранения объемного образования надпочечника у ребенка в возрасте 3 месяцев, проводится весь комплекс лабораторных и инструментальных обследований, указанных в разделе «Диагностика», включая гистологическую верификацию процесса.

2.1 Жалобы и анамнез

Клиническая симптоматика при НБ обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли и метастазов. Общие симптомы (слабость, снижение аппетита, лихорадка, потливость и другие) наиболее часто выявляются при распространенном характере процесса. При локализации опухоли в забрюшинном пространстве наиболее частые жалобы на увеличение в размерах живота, болевой синдром, нарушение стула (от запоров до развития длительной некупируемой диареи, как проявление паранеопластического синдрома – секреторной диареи). При локализации опухоли в заднем

средостении – кашель, одышка. Неврологическая симптоматика в виде парезов и нарушения функции тазовых органов, выявляется при распространении опухоли в канал спинного мозга и развитии эпидуральной компрессии (ЭК).

Необходимо активно расспросить ребенка/родителей пациента о наличии жалоб и времени их появления.

В ряде случаев НБ выявляется при прохождении диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания (например, острого бронхита).

- **Рекомендуется** сбор следующей информации всем пациентам при подозрении на НБ для выявления клинической симптоматики характерной для основного заболевания, врожденных и семейных форм [2,13]:
 - акушерский анамнез,
 - предшествующие заболевания,
 - вакцинация,
 - семейные анамнез,
 - клинические признаки на момент дебюта заболевания, динамика и терапевтические опции до постановки диагноза НБ

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: выявление случаев заболевания НБ, других злокачественных новообразований или генетических синдромов в семье требует проведения медико-генетического консультирования для выявления генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение первичного осмотра всем пациентам с подозрением на НБ для оценки общего соматического статуса и распространенности заболевания (выявления отдаленных метастазов), который должен быть проведен до начала химиотерапии и выполнения хирургических вмешательств [2,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

Первичный осмотр включает:

- антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела) и оценка нутритивного статуса (процентили). Оценка наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- оценку кожных покровов и слизистых;
- оценку функции сердечно-сосудистой системы;
- оценку функции легочной системы;
- пальпацию живота, измерение окружности живота, оценку размеров печени и селезенки, исключение или подтверждение пальпируемых образований в брюшной полости;
- оценку размеров периферических лимфатических узлов;
- характеристику функции тазовых органов;
- оценку двигательной активности.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ выполнение клинического анализа крови (лейкоциты (формула крови), гемоглобин, тромбоциты, СОЭ) для выявления изменений, которые могут косвенно указывать на метастатическое поражение костного мозга и проявляются в виде анемии и тромбоцитопении, перед началом терапии, на фоне проведения курсов ПХТ, для контроля за развитием осложнений на фоне проведения специфической терапии, перед хирургическим вмешательством и/или другими терапевтическими опциями [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ выполнение биохимический анализ крови: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза (ЩФ), электролиты (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , фосфаты), для оценки функции почек и печени, а так же уровня общей опухолевой нагрузки (оценка уровня ЛДГ). Динамика данных показателей так же проводится в процессе терапии пациентов для оценки органной токсичности и ответа на терапию (уровень ЛДГ) [2,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (особенно для пациентов с 4S стадией заболевания – метастатическим поражением печени) или перед выполнением хирургических вмешательств любой степени сложности для исключения нарушения в свертывание и определение показаний для их коррекции [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) с целью подбора инфузионных сред и минимализации трансфузионных осложнений [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus), в крови определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для исключения сопутствующей патологии [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ при инициальной диагностике и в процессе проведения специфического лечения проведение оценки скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина или исследование уровня цистатина С в крови для исключения патологии со стороны почек [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: данные исследования выполняются так же и перед началом курсов химиотерапии, включающих нефротоксичные лекарственные препараты.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ первых 12 месяцев жизни выполнение молекулярно-биологического исследования крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) для исключения сопутствующей инфекционной патологии [2,13,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ выполнение общего анализа мочи для исключения сопутствующей патологии [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ, которым планируется терапия с включением ифосфамида**, выполнение оценки тубулярной функции почек, с использованием фракционированной экскреции фосфатов (оценка креатинина и фосфора в моче) для исключения сопутствующей патологии [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *оценку тубулярной функции целесообразно проводить до начала проведения ПХТ, и в последующем использовать исходные показатели для исключения тубулярных повреждений у пациентов, получающих терапию ифосфамидом**.*

Опухолевые маркеры:

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ определение уровня ферритина в сыворотке крови для подтверждения/исключения опухолевого процесса и степени распространённости при НБ [2,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *результат зависит от возраста пациента и теста, с помощью которого определяется показатель. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ определение уровня нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови для подтверждения/исключения опухолевого процесса и степени распространённости при НБ [2,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: на уровень НСЕ влияет гемолиз и деградация при комнатной температуре. Поэтому негемолизированная проба крови должна быть исследована в течение 2–6 ч в местной лаборатории. Если проба отсылается в другую лабораторию, то необходимо использовать только сыворотку. Результат зависит от возраста пациента и теста, используемого для определения. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на НБ определение уровня метаболитов катехоламинов: ванилилминдальной (ВМК) и гомованилиловой (ГВК) кислот, в моче (разовая или суточная порции) для подтверждения/исключения опухолевого процесса и степени распространённости при НБ [2,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: в случае, если результат нормализуется по концентрации креатинина, нет необходимости в сборе суточной мочи. Показатели «норма» или «повышение» определяются в соответствии с нормативами лаборатории, в которой проводится измерение.

Данное исследование проводится в зависимости от доступности метода. Оценка уровня ГВК и ВМК проводится инициально, в процессе терапии и на этапах катамнестического наблюдения.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнение аудиологического обследования пациентам с установленным диагнозом НБ, которым планируется проведение химиотерапии с включением ототоксичных препаратов (цисплатин**, карбоплатин**) для оценки функции слухового анализатора [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: желательные сроки проведения аудиологического тестирования:

— Базовое тестирование перед началом лечения.

- После каждого курса ПХТ с использованием цисплатина**. При выявлении нейросенсорной тугоухости, вызванной ототоксическим действием препаратов платины, обсудить возможное изменение схемы лечения.
- Через 4-6 недель после завершения лечения (последнего введения цисплатина**, карбоплатина**).
- 1-2 раза в год в течение 3-5 лет после завершения лечения для пациентов с нормой слуха.

Основные методы исследования слуха для выявления тугоухости, вызванной ототоксическим действием лекарственных препаратов:

- Тональная пороговая аудиометрия в стандартном и расширенном диапазоне частот до 16-20 кГц (методика определения тональных порогов слуха зависит от возраста и уровня развития ребенка: аудиометрия со зрительным подкреплением от 6 до 24 мес., игровая аудиометрия от 2 до 5 лет или стандартная аудиометрия от 5 лет).
- Регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в диапазоне частот до 8-10 кГц.
- Импедансометрия.
- Регистрация коротколатентных и тоно-специфичных слуховых вызванных потенциалов (например, стационарных слуховых вызванных потенциалов – ASSR) для детей раннего возраста при отсутствии отоакустической эмиссии и невозможности проведения тональной пороговой аудиометрии.

При выявлении тугоухости пациент направляется к врачу-оториноларингологу (сурдологу) для определения индивидуальной программы наблюдения, лечения, реабилитации.

- **Рекомендуется** выполнение регистрации зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга детям первого года жизни на момент постановки диагноза НБ и пациентам любого возраста с подозрением на наличие орбитальных метастазов НБ для оценки функции зрительного анализатора [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** выполнение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ) всем пациентам с подозрением на НБ для оценки функции сердечно-сосудистой системы [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при наличии пороков развития сердечно-сосудистой системы необходима консультация врача-медицинского генетика и врача-кардиолога; при наличии изменений по данным Эхо-КГ и ЭКГ – врача-кардиолога. Выполнение данных методов обследования показано всем пациентам при установленном диагнозе НБ перед началом курсов химиотерапии с включением кардиотоксичных препаратов (например, доксорубицин**) и в дальнейшем после завершения специфического лечения и при длительном динамическом наблюдении, учитывая потенциальную возможность развития отдаленной кардиотоксичности. При выявлении патологии или появлении клинической симптоматики (одышка, отеки), показана консультация врача-кардиолога.

- **Рекомендуется** выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и других вовлеченных областей (например, область шеи), исключая случаи, при которых анатомические причины не позволяют его выполнить (например, внутригрудная локализация) всем пациентам с подозрением на НБ для оценки состояния различных органов и систем, локализации первичной опухоли и оценки метастатического распространения [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии. УЗИ можно использовать для оценки размеров и характера кожных и мягкотканых метастазов. Рутинное УЗИ является основным методом обследованием у всех пациентов. Оно должно включать исследование шеи, брюшной полости, особенно печени (маленькие метастазы могут быть пропущены, если не используется высокочастотный датчик), забрюшинное пространство и головной мозг (если роднички еще открыты). В дальнейшем УЗИ исследование выполняется перед каждым курсом химиотерапии и при динамическом наблюдении.

- **Рекомендуется** выполнение рентгенографии грудной клетки (прямая и боковая проекции) всем пациентам с подозрением на НБ с целью первичной диагностики (выявления образований расположенных в средостении и метастатического поражения легких), а так же для исключения/подтверждения наличия воспалительной инфильтрации легочной ткани [2,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии. В некоторых случаях внутригрудная нейробластома может быть выявлена с помощью рентгенограммы грудной клетки при наличии респираторных симптомов. Так как УЗИ грудной клетки ограничено из-за заполненных воздухом легких, наблюдение за пациентами с внутригрудной нейробластомой включает в себя стандартную рентгенографию органов грудной клетки, но не УЗИ. Выполнение рентгенографии органов грудной клетки показано так же после катетеризации подключичной вены для исключения пневмоторакса и определения места стояния катетера.

- **Рекомендуется** выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастным усилением всем пациентам с подозрением на НБ с целью анатомической верификации первичной опухоли и метастазов, а также пациентам с установленным диагнозом НБ во время лечения (для оценки ответа на проводимую терапию), при планировании оперативного вмешательства, после завершения специфического лечения и в процессе динамического наблюдения [2,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: для оценки распространенности опухолевого процесса инициально рекомендуется выполнять КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

КТ шеи и органов грудной клетки выполняется всем пациентам для исключения вторичного поражения легких, внутригрудных лимфатических узлов и мультифокального поражения при НБ.

МСКТ проводится нативно и с внутривенным болюсным фазовым контрастированием в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы исследования. Артериальная фаза контрастирования – первые секунды исследования, в момент попадания болюса контраста в аорту. Венозная фаза контрастирования на 60 – 80 секундах от момента введения контрастного препарата. Паренхиматозная фаза контрастирования на 1 мин 50 сек – 2 мин 30 сек от момента введения контрастного препарата.

Особенности проведения томографических исследований у детей – см. раздел 7.2 данных рекомендаций.

- **Рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной (МРТ) томографии с внутривенным контрастированием всем пациентам с подозрением на НБ с целью

анатомической верификации первичной опухоли и метастазов, а также пациентам с установленным диагнозом НБ во время лечения (для оценки ответа на проводимую терапию), после завершения специфического лечения и в процессе динамического наблюдения [2,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: МРТ-исследование спинного мозга строго обязательно при первичной диагностике в случае паравертебральной локализации образования и/или при наличии неврологической симптоматики подозрительной в отношении интраканального распространения опухоли и развитии компрессии спинного мозга. Если НБ обнаруживается в паравертебральной области, МРТ требуется для документирования и подтверждения интрафораминального или интраканального распространения, даже если у пациента нет неврологических проявлений. КТ не является приемлемой, так как небольшие интраканальные опухолевые массы могут быть пропущены. При наличии неврологической симптоматики (двигательные нарушения, нарушение чувствительности и функции тазовых органов) выполнение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением является строго обязательным.

Выполнение МРТ предпочтительно при локализации первичной опухоли в области шеи и малого таза; строго обязательно при наличии данных за метастатические поражение печени.

МРТ может использоваться у детей раннего возраста для проведения дифференциальной диагностики между 4 и 4S стадией НБ (для подтверждения наличия/отсутствия костных/костно-мозговых/подкожных метастазов).

Для всех пациентов с 4-й стадией заболевания, невзирая на результаты сцинтиграфии с МЙБГ, необходима МРТ головного мозга для подтверждения или исключения интракраниального и интраорбитального поражения;

Выполнение МРТ головного мозга показано при инициальной диагностике пациентов с первичной МЙБГ-негативной НБ или пациентам, которым инициально не может быть выполнена сцинтиграфия с МЙБГ.

МРТ рекомендована при наличии единичного метастаза по данным сцинтиграфии с МЙБГ для подтверждения его наличия и топографии.

МРТ не должно заменяться КТ в виду следующих причин:

- высокая разрешающая способность;
- лучшее контрастирование мягких тканей;

- лучшее определение интраканального и интрафораминального распространения опухолевого процесса;
- отсутствие лучевого воздействия.

Для детей до 6 лет общая анестезия обязательна при проведении исследования.

Особенности проведения томографических исследований у детей – см. раздел 7.2 данных рекомендаций.

MPT проводится в 3-х плоскостях: аксиальной, корональной и сагиттальной. Все исследования проводятся с гадолиний содержащими контрастными препаратами.

Болюсное контрастное усиление с применением парамагнетика в артериальную фазу в момент введения контрастного препарата, в венозную фазу контрастирования с 50-й сек от момента введения контрастного препарата и в отсроченную фазу контрастирования на 2-3 минуту от введения контрастного препарата.

MPT брюшной полости проводится с синхронизацией программ сканирования с дыханием пациента, с толщиной среза 3-4 мм

- T1ВИ нативные и T1ВИ постконтрастные в аксиальной и корональной проекциях
- T2ВИ в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях
- T2FatSat/STIR (программы с подавлением жира) в аксиальной, и коронарной проекциях
- Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением ADC карт.

MPT позвоночника и паравертебральных тканей при нейрогенных опухолях паравертебральной локализации, проводятся с толщиной среза 3 мм.

- T1ВИ и T1ВИ FatSat/STIR до и после контрастирования в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях
- T2ВИ и T2FatSat/STIR (программы с подавлением жира) в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях
- Аксиальные ДВИ на область интереса

При исследовании МРТ ЦНС желательна возможность одновременной установки головной и спинальной катушек для проведения исследования всей ЦНС без перекладки пациента.

При исследовании головного мозга:

- До введения парамагнетика: T1-SE/TSE, T2-SE/TSE, T2FatSat/STIR, T2-FLAIR, ДВИ (с b-фактором 1000мс) все в аксиальной проекции. T1ВИ в сагиттальной и T2FatSat/STIR в корональной.

— После введения контраста T1-SE/TSE во всех плоскостях или T13D.

При исследовании спинного мозга:

— До введения парамагнетика: T1-SE/TSE, T2-SE/TSE, T2-STIR в сагиттальных проекциях. Толщиной среза 3мм, межсрезовый промежуток 0,5мм.

— После введения парамагнетика: T1-SE/TSE сагиттальные (совпадающие по геометрии с нативными), при необходимости T1-SE/TSE аксиальные на зону интереса.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ (выявленное по данным КТ/МРТ образование и/или при наличие атипичных клеток в костном мозге) или с верифицированной НБ проведение сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (МЙБГ) в режиме все тело, включая протоколы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или ОФЭКТ совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) в следующих клинических ситуациях [18]:

- для постановки диагноза (при подозрении на НБ);
- при первичной оценке распространенности опухолевого процесса;
- при оценке эффективности проводимой терапии;
- до и после выполнения хирургического лечения;
- при динамическим наблюдении, после окончания терапии с целью ранней диагностики рецидива;
- перед планированием других терапевтических опций.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии.

Подготовка пациента и меры предосторожности перед проведением сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (МЙБГ):

- Отмена (прекращение) применения лекарственных препаратов

Особенно это касается пациентов с опухолями, секретирующими метаболиты катехоламинов, у которых может отмечаться повышение артериального давления, и которые вследствие этого могут принимать ряд препаратов, например α/β -блокаторы, оказывающих влияние на поглощение МЙБГ. У детей список таких лекарственных препаратов ограничен. Однако о приеме некоторых средств необходимо заблаговременно (до введения радиофармпрепарата) сообщить лечащему врачу и врачу-радиологу. К таким лекарственным средствам относятся: бронходилататоры, содержащие фенотерол,

сальбутамол, тербуталин, назальные капли и спреи, содержащие ксилометазолин, α/β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нейролептики, трициклические антидепрессанты. На время проведения исследования необходимо либо прервать прием этих препаратов, либо перенести исследование на другое время. Необходимость прекращения приема некоторых лекарственных препаратов или их замена перед сцинтиграфией с МЙБГ должна быть оценена лечащим врачом.

- Блокада щитовидной железы

Блокада щитовидной железы выполняется с помощью раствора Люголя или йодид калия (таблетки) с целью ее насыщения для предотвращения накопления радиоактивного йода.

А) Блокада щитовидной железы с использованием 1% раствора Люголя: 1 капля на кг массы тела ребенка в сутки, но не более 40 капель в сутки, суточную дозу следует разделить на три приема. Прием препарата начинают за два дня до введения МЙБГ и продолжают в день введения.

Б) Блокада щитовидной железы с использованием йодид калия (таблетки): Новорожденные – 16 мг только в день до введения радиоактивного йода; 1 месяц – 3 года – 32 мг за день до введения радиоактивного йода и далее в течение 2 дней (суммарно 3 дня); 3–13 лет – 65 мг за день до введения радиоактивного йода и далее в течение 2 дней (суммарно 3 дня); старше 13 лет – 130 мг за день до введения радиоактивного йода и далее в течение 2 дней (суммарно 3 дня).

- Для лучшего выделения радиофармпрепарата пациенту рекомендуют принимать большое количество жидкости.

- Необходимо исключить продукты питания, содержащие ванилин и катехоламиноподобные вещества (шоколад и сыр с голубой плесенью), т.к. они могут влиять на накопление МЙБГ.

В связи с длительностью исследования пациенты детского возраста нуждаются в особой подготовке к исследованию, опытный персонал проводит беседу с родителями и пациентом, оказывает необходимую помощь, отвечает на вопросы. Пациентам до 6-ти лет исследование, как правило, проводят с использованием анестезиологического пособия. Дети, которые проходят исследование без анестезии, могут принимать воду и пищу без ограничений по времени. Пациентам, которым планируется исследование под наркозом необходимо исключить прием любой пищи и жидкости за 6 часов перед исследованием, исключение составляет грудное вскармливание (в таком случае голод 4 часа).

Перед инъекцией МЙБГ

Врач-радиолог должен учитывать все клинические данные пациента и принять во внимание любые данные, которые могут помочь в интерпретации сцинтиграфических изображений:

- анамнез подозреваемой первичной или остаточной опухоли;
- применение препаратов, влияющих на биораспределение МЙБГ
- отсутствие или наличие симптомов
- результаты лабораторных исследований (уровень метаболитов катехоламинов, нейронспецифической енолазы, кальцитонина и т.д.)
- результаты других методов визуализации (КТ, МРТ, УЗИ, рентгенография)
- предшествующее лечение (хирургическое, химиотерапия, лучевая терапия)

Расчет дозы ^{123}I -МЙБГ, введение, время проведения исследования

Минимальная вводимая доза 37 МБк, максимальная доза не должна превышать 370 МБк. Для расчета дозы у детей можно использовать калькулятор на сайте Европейской ассоциации ядерной медицины www.eanm.org/publications/dosage-calculator. В среднем, для детей, ^{123}I -МЙБГ вводят из расчета 4,2 - 5,2 МБк/кг, но не меньше 37 МБк. Препарат, растворенный в соответствии с инструкцией производителя, вводят внутривенно медленно, как правило, в периферическую вену. При наличии центрального венозного катетера (ЦВК), особенно у маленьких детей, препарат вводят через ЦВК соблюдая правила асептики и скорости введения (медленно, в течение 5-ти минут). После введения ^{123}I -МЙБГ - ЦВК промывают введением 10-20 мл физиологического раствора.

Побочные эффекты

Побочные эффекты (тахикардия, бледность, рвота, боль в животе) связаны с фармакологическими эффектами молекулы, а не с аллергией, и при правильном медленном внутривенном введении МЙБГ встречаются очень редко.

Выбор коллиматора

Для проведения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ можно использовать как низкоэнергетический коллиматор, так и среднеэнергетический (3% фотонов ^{123}I обладают энергией более 400 кэВ, что может влиять на четкость изображения и его качество при использовании низкоэнергетического коллиматора). Рекомендации производителя, качество получаемых изображений и опыт позволяет сделать правильный выбор.

Протокол исследования (сбор данных)

Исследование выполняют через 24 часа после введения ^{123}I -МЙБГ. Стандартная визуализация включает планарное сканирование всего тела в передней и задней проекции, головы в боковых проекциях (для лучшей визуализации костей свода черепа). Планарные изображения в режиме «всего тела» получают при скорости движения стола 5 см в минуту на матрицу 256x256. Прицельная проекция головы в боковых проекциях: сбор данных в течение 5-10 минут. В случаях получения сомнительных результатов и отсутствия необходимого технического оснащения для выполнения протокола ОФЭКТ/КТ выполняют отсроченное сканирование через 48 часов после введения. На сцинтиграммах, полученных через 48 часов после введения МЙБГ, повышается накопление МЙБГ в опухоли по сравнению с физиологическим накоплением. Кроме того, через 48 часов происходит вымывание и перераспределение физиологического захвата (в кишечнике, мочевых путях, при ателектазах), что также облегчает возможность дифференцировать их с патологическим накоплением в образованиях. Однако, необходимо отметить, что при отсроченных исследованиях повышается шум изображения и как следствие ухудшается качество изображения.

В настоящее время, благодаря имеющейся возможности выполнять протокол ОФЭКТ/КТ - исследования через 48 часов практически не выполняются. Выполнение ОФЭКТ/КТ протокола исключает необходимость еще одного визита пациента в отделение, на повторное исследование через 48 часов, как и необходимость в дополнительном анестезиологическом пособии для детей, исследование у которых может быть выполнено только под наркозом.

Выполнение ОФЭКТ и/или ОФЭКТ/КТ протокола, после получения планарного изображения в режиме все тело, в большинстве случаев является не только очень важным, но необходимым так как позволяет существенно улучшить качество и диагностическую значимость сцинтиграфии с МЙБГ. Сбор данных ОФЭКТ выполняют при следующих условиях: 3 градуса, 25-35 сек, матрица 128x128. Протокол КТ выбирают, учитывая массу тел (кг) ребенка.

Показания к выполнению протокола ОФЭКТ и/или ОФЭКТ/КТ достаточно широки и имеют большую клиническую значимость при опухолях малых размеров, гетерогенных опухолях больших размеров, не накапливающих МЙБГ в режиме «все тело», при расположении опухоли за органами, в которых происходит физиологическое накопление препарата, для дифференциальной диагностики накопления в мягких тканях и костной ткани, для дифференциальной диагностики физиологического и патологического

накопления. Только в случаях диффузного метастатического поражения можно отказаться от проведения ОФЭКТ/КТ.

Безусловно выполнение протокола ОФЭКТ/КТ делает исследование более длительным (дополнительно требуется около 30-40 минут только на исследование одной области интереса). Однако, получаемая выгода, от выполнения данного протокола исследования, значительно превосходит недостаток, связанный с увеличением времени исследования.

Нормальное распределение МЙБГ

МЙБГ в норме накапливается в слюнных железах, слизистой оболочке полости носа, миокарде, печени, кишечнике и мочевом пузыре. В некоторых случаях возможно накопление МЙБГ в слезных железах, в небольшом количестве накапливается в селезенке. Возможно физиологическое повышенное накопление МЙБГ в буром жире, это связано с симпатической иннервацией бурой жировой ткани. Физиологическое накопление МЙБГ на планарных изображениях визуализируется как симметрично повышенное накопление преимущественно в проекции шеи и надключичных областей. При неправильной подготовке определяется накопление в щитовидной железе. У пациентов после адреналэктомии часто происходит накопление МЙБГ в оставшемся надпочечнике, интенсивность накопления может различаться, по-видимому, это отражает степень физиологической компенсации функций оставшейся тканью надпочечника. Как правило, на планарных сцинтиграммах накопление МЙБГ в надпочечнике выглядит как очаговое накопление в паравертебральной зоне, наиболее заметное на заднем детекторе. На ОФЭКТ/КТ совмещенных изображениях, накопление локализуется над областью почек (в месте ожидаемой локализации надпочечников) и связано с неизмененными надпочечниками Y- или V-образной формы. Важно удостовериться в том, что очаговое накопление МЙБГ происходит именно в неизмененном надпочечнике, а не в возможно прилежащих мягкотканых или узловых патологических образованиях.

Ложноположительные результаты

Накопление МЙБГ, имитирующее патологическое возможно при некоторых доброкачественных состояниях, таких как: ателектазы, пневмония, фокальная нодулярная гиперплазия печени, радиационное повреждение печени, большая добавочная селезенка, фокальный пиелонефрит, сосудистые мальформации. Большинство из этих ложноположительных результатов могут быть исключены при помощи ОФЭКТ/КТ.

Все сомнительные единичные очаги, выявляемые по данным сцинтиграфии ^{123}I -МЙБГ, должны быть подтверждены другими дополнительными методами визуализации. В

случае отсутствия убедительных данных за метастатическое поражение, но влияющих на определение стадии и группы риска должны подвергаться биопсии с последующим гистологическим исследованием.

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на НБ, которым не может быть выполнена скintiграфия с МЙБГ, выполнение скintiграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами в режиме все тело для поиска костных метастазов в следующих случаях [2,11,13]:
 - при невозможности проведения скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ;
 - при всех ^{123}I -МЙБГ-негативных НБ вне зависимости от стадии для поиска костных метастазов при отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ;
 - при сомнительных результатах скintiграфии ^{123}I -МЙБГ для дифференциальной диагностики между костномозговым поражением и поражением костной ткани;
 - в случае, если инициальная скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ не выполнялась, а исследование, проведенное на фоне начала специального лечения, показало отсутствие патологических очагов накопления;
 - в случае отсутствия очагов патологического накопления при проведении скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ, выполненной после этапа хирургического лечения, при отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии. *Чувствительность и специфичность данного метода достаточно низкая. Исследование проводится по показаниям и только в отсутствие возможности выполнения скintiграфии с МЙБГ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.*

Для проведения исследования специальная подготовка не требуется. Детям, которым планируется исследование под наркозом, необходимо исключить прием любой пищи и жидкости за 6 часов до исследования, исключение составляет грудное вскармливание (в таком случае голод 4 часа).

Исследование выполняют через 2,5-3 часа после в/в введения радиофармпрепарата через центральный или периферический катетер в дозе ≈ 7 МБк/кг. Для расчета дозы можно использовать калькулятор доз на сайте Европейской Общества Ядерной Медицины www.eanm.org/publications/dosage-calculator.

Значимых побочных эффектов на введения радиофармпрепарата отмечено не было.

Параметры сбора данных для получения планарных изображений в режиме все тело: детекторы в положении «anterior and posterior» с коллиматорами для низких энергий с высоким разрешением; энергетический пик изотопа 140 keV; ширина энергетического окна 10%; скорость движения стола 8 см/мин. Статическое изображение головы в боковых проекциях получают путем сбора гамма-квантов в течение 5 мин на матрицу 256x256. Протокол ОФЭКТ выполняют только по указанию врача радиолога после просмотра планарных изображений: угол вращения детекторов 60° время сбора 20 секунд, на матрицу 128x128. Для получения совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений выполняют низкодозовое КТ (для анатомической локализации и коррекции на аттенуацию) с учетом массы тела пациента (кг).

Физиологическая гиперфиксация радиофармпрепарата в зонах роста костей скелета не позволяет достоверно определить метастатическое поражение в этих областях.

Все сомнительные единичные очаги, выявляемые по данным сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами, должны быть подтверждены другими дополнительными методами визуализации. В случае отсутствия убедительных данных за метастатическое поражение, но влияющих на определение стадии и группы риска должны подвергаться биопсии с последующим гистологическим исследованием.

- **Рекомендуется** выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме все тело у пациентов с гистологически верифицированной НБ по следующим показаниям [18,19]:
 - оценка распространённости процесса у пациентов с первичной МЙБГ-негативной НБ;
 - при наличии сомнительных/противоречивых результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и результатов КТ/МРТ;
 - оценка распространенности процесса у ^{123}I -МЙБГ негативных пациентов, исследование которым выполнялось после удаления первичного образования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии:

Исследование выполняется строго натощак (до исследования исключить прием пищи минимум за 6 часов до назначенного времени). Пациентам, которым исследование будет выполняться без наркоза, разрешается пить чистую питьевую воду (не сладкую и не газированную). Пациентам, у которых проведение исследования планируется с наркозом, исключить прием пищи и жидкости за 6 часов до исследования.

На исследование прийти в теплой, удобной одежде без молний, металлических заклепок или пуговиц и т.д.

За сутки до исследования исключить физические нагрузки и употребление легко усваиваемых (быстрых) углеводов.

Радиофармпрепарат (^{18}F -ФДГ) вводится в/в через центральный или периферический катетер в дозе 5,2 МБк/кг. При этом, минимальная вводимая доза должна быть не менее 75 МБк, а максимальная не более 400 МБк. Для расчета дозы у детей можно использовать калькулятор на сайте Европейской ассоциации ядерной медицины (www.eanm.org/publications/dosage-calculator/). Вводимая доза может быть уменьшена при сохраненном времени сканирования при выполнении исследования на современном оборудовании (смотри рекомендации производителя и рекомендации сайта www.eanm.org/publications/dosage-calculator/). Исследование выполняют приблизительно через 60 минут после в/в введения радиофармпрепарата в режиме «все тело» скорость сбора данных 3 мин / кровать (в зависимости от характеристик ПЭТ/КТ сканера и вводимой дозы скорость сбора данных может быть изменена как в сторону уменьшения, так и увеличения). Протокол КТ выбирают, учитывая массу тела (кг) ребенка.

Значимых побочных эффектов на введения радиофармпрепарата не отмечено.

Для минимизации количества ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов инициальное исследование необходимо выполнять до начала лечения пациента. Направление на исследование должно сопровождаться максимально подробной выпиской, включающие даты и протоколы хирургических вмешательств, различных инструментальных исследований (заключения-протоколы визуализации и запись на внешние накопители – диски) и с указанием диагностированных инфекционных очагов (при их наличии).

Все сомнительные единичные очаги, выявляемые по данным ПЭТ/КТ с ФДГ, должны быть подтверждены другими дополнительными методами визуализации. В случае отсутствия убедительных данных за метастатическое поражение, но влияющих на определение стадии и группы риска должны подвергаться биопсии с последующим гистологическим исследованием.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ получение цитологического препарата костного мозга путем пункции из 4-х точек и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), детям старше 12 мес.

дополнительно осуществляется – получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия) из 2-х точек, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для выявления/исключения наличия атипичных клеток и определения стадии заболевания [2,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: поражение костного мозга при НБ является очаговым. В связи с этим пункция костного мозга из одной точки не является приемлемой. Требуется выполнение костномозговых пункций как минимум из 4 различных точек. Дополнительно детям старше 12 мес. должна быть выполнена трепанобиопсия из 2-х точек. Целесообразно в случае выполнения пункции костного мозга приготавливать по 10 стекол из каждой точки. Таким образом, при выполнении пункции костного мозга из 4 точек общее число стекол составит 40. Трепанобиопсия не проводится детям первого года жизни.

Дополнительно оценка поражения костного мозга по данным миелограммы и трепанобиопсии проводится на этапах терапии и при динамическом наблюдении в случае подозрения на прогрессию заболевания.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на НБ, у которых при проведении хирургического удаления образования или биопсии/трепанобиопсии опухоли был получен биопсийный материал, выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала [2,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: после проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения врачом-детским онкологом, врачом-хирургом, врачом ультразвуковой диагностики и врачом-рентгенологом. При проведении предоперационного планирования оценивается топография первичной опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами и т. д.), определяются факторы хирургического риска по данным визуализации - IDRF.

Пациенты с локализованной опухолью до 7 см в забрюшинной области и до 9 см в заднем средостении при отсутствии факторов хирургического риска, а именно при

отсутствии тотального вовлечения магистральной артерии в опухоль и сохранении просвета магистральной вены могут быть претендентами на малоинвазивное хирургическое лечение. Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). Если предполагаемый риск осложнений является высоким, то допустимо проведение частичной резекции опухоли или только биопсии.

Выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств должно проводиться в центрах, имеющих опыт выполнения таких операций и при наличии специального оборудования.

Биопсия метастазов.

В ряде случаев возможно проведение биопсии метастатических очагов. Например, биопсия подкожных метастазов, печени при 4S стадии НБ, биопсия метастатически пораженных отдаленных лимфатических узлов и т.д.

Патолого-анатомическое исследование является основным методом окончательной верификации диагноза у пациентов с НБ. В заключении должен быть указан вариант нейрогенной опухоли по Международной гистологической классификацией нейрогенных опухолей (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) [20].

Гистология опухоли и молекулярно-генетическое исследование являются критическими для стратификации пациентов с локализованными формами нейробластомы, при 4S стадии и при 4-й стадии у детей первого года жизни. Поэтому биопсия опухоли всегда требуется при локализованных формах заболевания.

В случае 4-й стадии заболевания статус MYCN и хромосомы 1p могут быть оценены в костном мозге при условии, если поражение опухолевыми клетками превышает 60 %. Определение других параметров (например, опухоль-ассоциированных антигенов) невозможно при использовании проб костного мозга. Поэтому открытая биопсия для получения опухолевой ткани рекомендуется даже пациентам с 4-й стадией заболевания.

Детский онколог должен контролировать сбор опухолевого материала. Тесное сотрудничество между детским онкологом и патологоанатомом является предпосылкой для получения и отправки достаточного объема опухолевой ткани. Обработка и разделение опухолевой ткани должно быть выполнено патологом в региональной лаборатории. Ткань опухоли должна быть доставлена из операционной в лабораторию патоморфологии незамедлительно и обработана в течение 30 мин. При наличии возможности криоконсервации образца ткани (наличие жидкого азота для шоковой

заморозки и низкотемпературного хранилища с температурой хранения образцов не выше -80°C) врач-патологоанатом может разделить образец на фрагмент (фрагменты), необходимые для диагностики и фрагмент ткани для криоконсервации с целью последующего молекулярно-генетического исследования. Патолог решает, какую часть опухоли можно заморозить без ущерба для диагностики. Если возможно, он должен собрать материал как минимум из 2 макроскопически различных областей (если они присутствуют). Ткань, направленная на криоконсервацию должна быть разделена на фрагменты не превосходящие по массе 50 мг или по линейным размерам $3 \times 3 \times 3$ мм. По одному фрагменту ткани помещается в криопробирку (пробирка объемом 1,5-2 мл с резьбовой крышкой с резиновым уплотнением), которая должна быть промаркирована (с указанием паспортных данных пациента, даты и времени криоконсервации, а также этапа взятия биоматериала (первичная диагностика, операция «второго просмотра», биопсия при верификации рецидива) и незамедлительно погружена в жидкий азот (объемом 200-500 мл). После полного испарения жидкого азота пробирка перемещается в морозильную камеру (температура не выше -80°C). Не допускается криоконсервация ткани в морозильной камере бытового холодильника!

Отпечатки опухоли должны быть выполнены до помещения материала в формалин. В дополнение периферическая кровь должна быть собрана для выполнения молекулярного анализа.

Оставшаяся после криоконсервации ткань или вся ткань опухоли, если криоконсервация невозможна, фиксируется в буферном 4 % формалине для гистологического исследования. Множественные блоки из макроскопически разных областей опухоли, особенно опухолевые узлы, должны быть собраны. Участки некрозов и регрессирующая опухолевая ткань должны быть собраны в соответствии с отношением их объема к объему всей опухоли, что позволит правильно установить степень регрессии.

Патолог в локальной патоморфологической лаборатории должен классифицировать опухоль в соответствии Международной гистологической классификацией нейрогенных опухолей (International Neuroblastoma Pathology Classification), включая оценку индекса митоз-кариорексис. Оценены должны быть также степень регрессии и дифференцировки и вовлеченность краев резекции. В зависимости от степени дифференцировки, индекса митоз-кариорексис и возраста пациента опухоли делятся на благоприятный и неблагоприятный типы.

После химиотерапии опухоль должна быть классифицирована в соответствии с упомянутой схемой с указанием в протоколе гистологического исследования, была или нет

проведена предоперационная химиотерапия с оценкой степени посттерапевтического патоморфоза.

- **Рекомендуется** всем пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом НБ – молекулярно-генетическое исследование мутаций *MYCN* в биопсийном (операционном) материале и определение амплификации гена *MYCN* в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для определения группы риска [2,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: оценка молекулярно-генетических маркеров является обязательным диагностическим тестом у пациентов с НБ.

Обычно принадлежность к группе риска определяется по присутствию *MYCN*, делеции и дисбаланса *1p* или потере гетерозиготности по локусу *1p*. Отсутствие *MYCN*-амплификации, делеции или дисбаланса *1p*, гетерозиготность по локусу *1p* являются критериями «нормального» риска.

Для терапевтической стратификации статусы онкогена *MYCN* и дистальной части хромосомы *1p* (*1p36*) целесообразно оценивать с использованием следующих методик следующих методик: флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии статуса *MYCN*, *1p* по данным FISH

Амплификация гена *MYCN* определяется при 4-кратном увеличении и более числа копий гена *MYCN* в сравнении с числом хромосом 2 (контрольный регион для определения количества хромосом 2 – центромера хромосомы 2).

Понятие «гейн *MYCN*» (*Gain MYCN* – наличие дополнительных копий) определяется при соотношении числа копий гена *MYCN* к контрольному региону хромосомы 2 от 1,5 до 4.

Делеция региона *1p* определяется при наличии одного сигнала от соответствующего региона *1p36* в 33 % исследуемых ядер и более. Имбаланс по региону *1p* определялся при преобладании сигналов от контрольного региона *1(q25)* над количеством сигналов от региона *1(p36)*.

Критерии статуса *MYCN*, *1p* по данным ПЦР

Для оценки статуса *MYCN* проводится количественная ПЦР в режиме реального времени с детекцией фрагментов гена *MYCN* и референсного гена (например, *POLR2D* или *NAGK*). Количество копий гена *MYCN* рассчитывается по формуле:

$$N=2-(Cq\ MYCN - Cq\ PG) \times 2,$$

Где N – количество копий гена $MYCN$, $CqMYCN$ – величина порогового цикла ПЦР для гена $MYCN$, $CqPG$ – величина порогового цикла ПЦР для референсного гена. Величина ≤ 2 свидетельствует о нормальном количестве копий (равном 2); 3-9 – увеличение количества копий, не достигающее порога амплификации (*gain*). Может наблюдаться при три- и тетраплоидном наборе хромосом, для уточнения необходимо исследование методом *FISH*; ≥ 10 – амплификация гена $MYCN$.

Определение статуса $1p$ проводится методом стандартной ПЦР с детекцией микросателлитных повторов в области короткого плеча хромосомы 1 ($DIS2697$, $DIS436$, $DIS214$, $DIS2663$, $DIS80$, $DIS76$). Необходим параллельный анализ ткани опухоли и конституционального материала (ДНК из лейкоцитов периферической крови или клеток буккального эпителия). В случае обнаружения двух ПЦР-продуктов для каждого локуса в опухолевом и конституциональном материале определяется гетерозиготное (нормальное) состояние короткого плеча хромосомы 1. Если выявляется по одному ПЦР-продукту – гомозиготное состояние, анализ по данному локусу неинформативен. В случае выявления одного ПЦР-продукта при анализе ДНК из ткани опухоли и двух продуктов при исследовании конституциональной ДНК – потеря гетерозиготности, сопровождающая делецию $1p$.

Наиболее часто делеция затрагивает дистально расположенные локусы: $DIS436$, $DIS80$, $DIS76$).

- **Рекомендуется** использовать мультидисциплинарный подход к диагностике и ведению пациентов с НБ на этапах лечения с привлечением на консультацию следующих специалистов для исключения сопутствующей патологии, выбора тактики ведения для обсуждения и разработки ранних подходов к реабилитации [2,13,14]:
 - детский онколог (гематолог);
 - врач-невролог;
 - врач-офтальмолог;
 - врач-детский хирург;
 - анестезиолог/реаниматолог и иных врачей-специалистов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

Терапия пациентов с нейробластомой осуществляется в зависимости от стадии заболевания и группы риска [13]. Данные рекомендации разработаны на основе протокола NB-2004.

Перед началом любого вида терапии врач берет информированное добровольное согласие от пациента старше 15 лет (или от родителей/законных представителей пациента для пациентов младше 15 лет) в письменном виде.

Пациенту (родителям/законным представителям) следует объяснить: информацию о диагнозе в доступной форме, объеме предстоящего лечения, о необходимости проведения химиотерапии, прогнозе без проведения соответствующей терапии, прогноз при проведении адекватной терапии, возможность развития рефрактерного заболевания, основных механизмах действия химиопрепаратов (в том числе ранние и отдаленные побочные эффекты), необходимости соблюдения режима ухода за пациентом, основные правила диеты, необходимость катетеризации центральной вены, необходимость трансфузий препаратов крови, риске развития возможных осложнений трансфузий.

- **Рекомендуется** всем пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом НБ перед началом проведения химиотерапии катетеризация подключичной вены [21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: необходимо отметить, что в ряде исследований выявлено повышение риска возникновения инфекционных осложнений у пациентов с центральным венозным катетером, в связи с чем необходим контроль, своевременные профилактика и контроль возможных катетер-ассоциированных осложнений [23–25].

- **Рекомендуется** относить пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ к группе наблюдения (низкого риска) при их соответствии следующим критериям [13]:
 - Стадия 1, возраст 0-18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*
 - Стадия 2, возраст 0-18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*, отсутствие aberrаций 1p (del1p, imb1p)

- Стадия 3, возраст 0-2 года, отсутствие амплификации гена MYCN, отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p)
- Стадия 4S, возраст <1 года, отсутствие амплификации гена MYCN

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: оценка молекулярно-генетических маркеров является обязательным диагностическим тестом у пациентов

- **Рекомендуется** относить пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ к группе промежуточного риска при их соответствии следующим критериям [13,26]:
 - Стадия 2/3, возраст 0-18 лет, отсутствие амплификации гена MYCN, наличие аберраций 1p (del1p, imb1p)
 - Стадия 3, возраст 2-18 года, отсутствие амплификации гена MYCN
 - Стадия 4, возраст <1 года, отсутствие амплификации гена MYCN

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** относить пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ к группе высокого риска при их соответствии следующим критериям [13,26]:
 - Стадия 4, возраст 1-18 лет
 - Амплификация гена MYCN независимо от стадии заболевания и возраста

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1 Лечение пациентов группы наблюдения (низкого риска)

Инициальный объем терапии пациентов, стратифицированных в группу наблюдения, определяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса (локальные формы заболевания или стадия 4S) и наличия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) на момент постановки диагноза.

К ЖУС относят следующие состояния, обусловленные локальным ростом первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органомегалией (при стадии 4S):

- *тяжелое общее состояние;*
- *тяжелые нарушения питания, ведущие к снижению разового объема кормления и/или потере веса;*

- дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO_2 , превышающей 60 мм рт. ст.;
- сосудистая недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
- печеночная недостаточность, определяемая как III степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria);
- почечная недостаточность, определяемая по нарушению выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза;
- интраканальное распространение опухоли с развитием симптомов эпидуральной компрессии или интраканальное распространение, документированное по МРТ независимо от наличия симптомов;
- недостаточность других органов или систем.

После проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами, врачами ультразвуковой диагностики и врачами-рентгенологами.

После проведения инициального хирургического вмешательства и выполнения гистологического исследования операционного материала окончательно верифицируется стадия заболевания по системе INSS и повторно оценивается наличие ЖУС.

В группе пациентов с 1–3-й стадиями заболевания с наличием инициальных ЖУС показания к проведению адъювантной ПХТ после инициального хирургического вмешательства оцениваются в зависимости от эффективности операции в контроле над ЖУС. В случае, если ЖУС были купированы хирургическим вмешательством, проведение ПХТ не показано. При сохранении ЖУС проводится адъювантная ПХТ по схеме N4 с оценкой ответа и степени выраженности ЖУС после каждого курса. Терапия завершается, как только отмечается купирование ЖУС.

В случае выявления локального рецидива у пациентов с 1-й стадией заболевания объем последующего лечения определяется исходя из локализации опухоли, наличия ЖУС и оценки факторов риска при визуализации. Терапия может включать хирургическое лечение и/или ПХТ (курсы N4).

В случае выявления локальной прогрессии у пациентов с 2-3-й стадией заболевания или появления ЖУС, объем последующего лечения определяется исходя из локализации опухоли, наличия и характера ЖУС и оценки факторов риска при визуализации. Терапия может включать хирургическое лечение и/или ПХТ (курсы N4).

В случае трансформации в 4-ю стадию объем терапии зависит от возраста пациента. В случае констатации трансформации в 4-ю стадию у пациентов в возрасте младше 1 года рекомендовано проведение интенсивной ПХТ в рамках рекомендаций для пациентов группы промежуточного риска, у пациентов в возрасте старше 1 года – терапия по протоколу лечения пациентов группы высокого риска.

При прогрессии у пациентов группы наблюдения в рамках 4S стадии тактика ведения определяется в зависимости от клинического статуса и появления/отсутствия ЖУС. При развитии ЖУС показано проведение ПХТ по схеме N4 (не более 4 курсов).

В группе пациентов с нейробластомой 4S стадии общая концепция лечения соответствует таковой у пациентов с 1–3-й стадиями. Основным принципом, положенным в основу концепции лечения, является максимальная дезэскалация терапии. Следует отметить, что важным свойством опухоли при нейробластоме 4S стадии является способность к прогрессии с последующим развитием спонтанной регрессии. При этом прогрессия может быть обусловлена как увеличением размеров первичного очага/очагов, так и количества и размеров метастатических очагов, преимущественно в печени, с развитием массивной гепатомегалии. Рост первичной опухоли, увеличение поражения печени или кожных метастазов без клинического ухудшения не требует проведения специального лечения. Показанием к проведению ПХТ по схеме N4 является развитие клинически значимых ЖУС. Терапия проводится до момента констатации индукции регресса опухоли и купирования ЖУС. Оценка ответа на проводимую терапию осуществляется после каждого курса ПХТ. Максимальное число курсов терапии 4.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы наблюдения после проведения комплексного обследования выполнение хирургического вмешательства, объем которого определяется индивидуально врачебным консилиумом, включающим детских онкологов, хирургов и специалистов по визуализации [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *при проведении предоперационного планирования оценивается топография первичной опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами*

(магистральными сосудами, паренхиматозными органами и т. д.) – факторы риска при визуализации (IDRF). Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким (как правило, пациенты без IDRF). Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). Если предполагаемый риск осложнений за счет наличия IDRF является высоким, то допустимо проведение частичной резекции опухоли или только биопсии.

- **Не рекомендуется** проведение полихимиотерапии после оперативного вмешательства пациентам с нейробластомой группы наблюдения без инициальных жизнеугрожающих симптомов [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: в группе пациентов с 1–3-й стадиями заболевания без инициальных ЖУС проведение адъювантной ПХТ не показано независимо от объема выполненной операции и размеров остаточной опухоли. Всем пациентам данной группы проводится динамическое наблюдение (схема представлена в соответствующем разделе). Объем и сроки выполнения обследований различаются у пациентов с 1–2-й стадиями без макроскопической опухоли и пациентов со 2–3-й стадиями при наличии макроскопически остаточной опухоли. В случае наличия остаточной опухоли регулярное наблюдение проводится до 2-летнего возраста (при возрасте на момент диагностики менее 1 года) или 12 месяцев после инициальной операции (при возрасте на момент диагностики 1 год и более). При констатации полного регресса опухоли продолжается диспансерное наблюдение в рамках рекомендаций для пациентов, достигших полного ответа. В случае сохранения остаточной опухоли обсуждается возможность проведения хирургического вмешательства в объеме ее удаления.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы наблюдения при наличии инициально (за исключением пациентов, у которых ЖУС были купированы хирургическим вмешательством) или при появлении в процессе динамического наблюдения ЖУС после оперативного вмешательства проведение полихимиотерапии по схеме N4 (см. приложение А3.1) [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: в случае наличия ЖУС при инициальной диагностике, выявления локальной прогрессии остаточной опухоли и/или появления ЖУС в процессе динамического

наблюдения, показано проведение ПХТ по схеме N4, включающей винкристин**, доксорубицин** и циклофосфамид** (см. приложение А3.1).

Критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Оценка ответа на терапию проводится после каждого курса лечения (оценка ответа включает проведение визуализационных методов исследования – КТ и МРТ). Проведение ПХТ завершается, как только отмечается купирование ЖУС и стабилизация опухолевого процесса. В случае сохранения ЖУС или дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса продолжается проведение ПХТ по схеме N4. Максимальное число курсов терапии составляет 4. В случае отсутствия контроля над опухолевым процессом после проведения 4 курсов по схеме N4 пациент переводится на более интенсивную программу терапии, изначально разработанную для пациентов группы промежуточного риска (курсы N5, N6 – см. приложение А3.1). Необходимо подчеркнуть, что до перевода пациента на более интенсивную терапию рекомендовано выполнение повторной биопсии или удаление опухоли с повторной оценкой молекулярно-генетических маркеров, а также степени выраженности лекарственного патоморфоза и дифференцировки опухолевых клеток.

- **Рекомендуется** пациентам младше 1 года с установленным диагнозом нейробластомы 1-3, 4S стадий при констатации трансформации в 4 стадию проведение интенсивной ПХТ в рамках рекомендаций для пациентов группы промежуточного риска [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациентам старше 1 года с установленным диагнозом нейробластомы 1-3, 4S стадий при констатации трансформации в 4 стадию проведение интенсивной ПХТ в рамках рекомендаций для пациентов группы высокого риска [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы 4S стадии при прогрессировании степени тяжести ЖУС за счет массивной гепатомегалии и развития абдоминального компартмент-синдрома проведение дополнительно к основному лечению лучевой терапии на область печени, СОД 4,5-6 Гр [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: проведение лучевой терапии в этой категории пациентов требует особо слаженной работы всего коллектива отделения лучевой терапии, включая выделение места на своевременное проведение топографического и топометрического планирования лучевой терапии. Необходимо предусмотреть освобождения врача для быстрого оконтуривания печени и почек, а также медицинского физика для расчета лечебного плана.

КТ-разметка и последующие сеансы облучения рекомендуется проводить в состоянии естественного сна ребенка. При этом, как правило, общая анестезия не требуется.

Топометрия выполняется с использованием матраса иммобилизационного вакуумного.

Объем опухоли (GTV) соответствует клиническому объему мишени (CTV) и включает всю паренхиму печени. Отступ на PTV составляет 4-5 мм. Также требуется оконтуривание почек для снижения на них дозовой нагрузки при расчете плана облучения.

Планируемые РОД 1,5 Гр, СОД 4,5-6 Гр за 3-4 ежедневные фракции.

Поскольку ситуация требует незамедлительного начала терапии, планирование и начало облучения необходимо проводить в один день. При этом допустимо первый сеанс провести с использованием «простой» методики облучения, например с двух боковых полей, с выведением из полей облучения почечной паренхимы. Для последующих сеансов нужно подобрать методику более адекватную по степени покрытия мишени, применяя конформную дистанционную лучевую терапию, в том числе IMRT (VMAT).

Опираясь на состояние ребенка, после коллегиального обсуждения допустимы перерывы в терапии на один-два дня для реализации эффекта облучения.

Данная терапевтическая опция не является обязательной и зависит от тяжести состояния ребенка, оснащенности и опыта работы медицинской организации. Определение окончательных показаний требует консультации в федеральном/национальном центре.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы 4S стадии в случае развития абдоминального компартмент-синдрома, как ЖУС, обусловленного

большими размерами первичной опухоли и/или метастатическим поражением печени, проведение оценки органной дисфункции и выбор терапевтических подходов для своевременной курации ЖУС и предотвращения летального исхода (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы наблюдения через 3 месяца после оперативного вмешательства независимо от статуса остаточной опухоли пройти обследование для выявления событий (см. раздел 7.6 данных рекомендаций), а также для последующего контроля над заболеванием, в следующем объеме [13,26]:
 - клиническое обследование (см. раздел 2 данных рекомендаций);
 - опухолевые маркеры (см. раздел 2 данных рекомендаций);
 - МРТ/КТ пораженной анатомической области с КУ;
 - МЙБГ-сцинтиграфию (если отмечено накопление до операции) - пациентам группы наблюдения через 3 месяца после операции или завершения химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы наблюдения, получающим терапию по схеме N4 проходить обследование для контроля симптомов и выявления событий (см. раздел 7.6 данных рекомендаций) в следующем объеме [13,26]:
 - клиническое обследование (см. раздел 2 данных рекомендаций) – перед каждым циклом N4;
 - опухолевые маркеры (см. раздел 2 данных рекомендаций) – перед каждым циклом N4;
 - УЗИ зон расположения первичной опухоли и метастазов – перед каждым циклом N4;
 - ЭКГ/ЭхоКГ – перед каждым циклом N4;
 - МРТ/КТ пораженной анатомической области с КУ – после каждого курса N4 или ранее, если необходимо;

- ¹²³I-МЙБГ-сцинтиграфию (если отмечено накопление до операции) – после последнего курса N4 или ранее, если необходимо;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *если в процессе наблюдения будет выявлен рецидив или прогрессия, результаты могут быть сопоставлены с послеоперационным статусом.*

3.2. Лечение пациентов группы промежуточного риска

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластома группы промежуточного риска после проведения комплексного обследования выполнение хирургического вмешательства, сроки и объем которого определяется индивидуально врачебным консилиумом, включающим детских онкологов, хирургов и специалистов по визуализации, с целью удаления первичного очага опухоли [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при проведении предоперационного планирования оценивается топография опухоли и ее взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами) (факторы риска при визуализации). Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). Если предполагаемый риск осложнений является высоким, то допустимо проведение только биопсии.*

После проведения инициального хирургического вмешательства и выполнения патолого-анатомического исследования операционного материала окончательно верифицируется стадия заболевания по системе INSS.

При планировании хирургического лечения обязательным является оценка факторов риска при визуализации (IDRF). Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, как правило, является отсроченным (операция second-look). Проведение предшествующей ПХТ направлено на сокращение размеров первичной опухоли в целях увеличения частоты макроскопически полного ее удаления, уменьшения рисков развития хирургических осложнений и снижения риска интраоперационного разрыва. Отсроченное хирургическое вмешательств рекомендовано выполнять после 4-го, 5-го или 6-го курса индукционной ПХТ. Объем хирургического вмешательства определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по

визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается взаимосвязь опухоли с жизненно важными структурами. Риск операции должен быть сбалансирован с пользой от радикального удаления первичной опухоли. Микроскопически радикальное удаление опухоли не требуется. Наличие микроскопически и даже макроскопически остаточной опухоли является приемлемым.

Поскольку выполнение хирургического вмешательства после курса лучевой терапии может быть затруднено развитием постлучевого фиброза, попытка резекции опухоли планируется перед проведением лучевой терапии. Необходимо отметить, что поскольку разрыв опухоли менее вероятен после проведения химиотерапии, нарушение целостности опухоли во время операции *second-look* является приемлемым и может способствовать полной резекции.

- **Рекомендуется** пациентам в возрасте 6 месяцев и старше с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска после проведения инициального оперативного вмешательства проведение курсов химиотерапии по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (см. приложение A3.1). Суммарно предусмотрено 6 курсов индукционной терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Если эти критерии не были достигнуты, начало курса ПХТ откладывается. Если задержка превышает 7 дней или имеет место течение инфекционного эпизода \geq III степени тяжести, дозы препаратов в последующем цикле модифицируются.

- **Рекомендуется** пациентам в возрасте младше 6 месяцев с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска после инициального оперативного вмешательства проведение курсов химиотерапии по схеме N4 до исполнения возраста 6 месяцев, после исполнения 6 месяцев – продолжение терапии по схемам N5 и N6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии (см. приложение A3.1). Суммарно

предусмотрено 6 курсов индукционной терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 180 мг/м² в целях уменьшения риска отсроченной кардиотоксичности.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска без признаков прогрессирования после завершения индукционной терапии, включающей 6 курсов интенсивной терапии и отсроченно оперативное вмешательство, рекомендовано проведение 4 курсов химиотерапии по схеме N7 (см. приложение А3.1). Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска без признаков прогрессирования после завершения 4 курсов терапии по схеме N7, проведение дифференцировочной терапией #изотретиноином [13,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: после проведения 4 курсов по схеме N7 следующим этапом лечения является проведение дифференцировочной терапии #изотретиноином, которую начинают через 21 день от начала последнего курса схемы N7. #Изотретиноин назначается в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, затем начинается следующий цикл. После 6 циклов терапии предусмотрен 3-месячный перерыв с последующим проведением еще 3 курсов терапии #изотретиноином в прежнем режиме. Таким образом, суммарно проводится 9 курсов терапии #изотретиноином

Препарат следует принимать совместно с жирной пищей (молоко).

Критерии начала цикла: отсутствие инфекционных очагов, отсутствие мукозита и дерматита, лейкоциты более $1 \times 10^9/\text{л}$, печеночная токсичность не выше 2 степени, нормальные показатели кальция в сыворотке крови. На фоне терапии рекомендован контроль общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови (электролиты,

обязательно кальций, печеночные ферменты, билирубин, мочеви́на, креатинин, триглицериды) на 1, 8, 15 дни курса. При развитии гиперкальциемии $>3,0$ ммоль/л *изотретиноин* отменяется.

Противопоказана избыточная инсоляция на фоне терапии *изотретиноином*. В случае развития дерматита - уход за кожей средствами с альфа-токоферола ацетатом, при отсутствии эффекта – применение кортикостероидов для лечения заболеваний кожи для наружного применения.

Решение вопроса о проведении дифференцировочной терапии *изотретиноином* для пациентов с НБ группы промежуточного риска остается на усмотрение центра, проводящего терапию данному пациенту.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска после завершения индукционной терапии, включающей 6 курсов интенсивной терапии и оперативное вмешательство, при наличии метаболически активной остаточной опухоли проведение лучевой терапии одновременно с поддерживающей терапией (курсами N7) [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: метаболически активная остаточная опухоль определяется как:

- остаточная опухоль, накапливающая радиофармпрепарат при проведении сцинтиграфии с МЙБГ (при условии инициально МЙБГ-позитивной опухоли);
- однозначное накопление контраста при проведении МРТ (только для опухолей, которые были полностью негативны при проведении инициальной сцинтиграфии с МЙБГ).

Остаточная метаболически неактивная опухоль при отсутствии объективных признаков прогрессирования по данным КТ, МРТ или УЗИ не требует проведения дистанционной лучевой терапии.

Требования к ЛТ и особенности проведения ЛТ у пациентов с нейробластомой – см. раздел 7.5 данных рекомендаций.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы промежуточного риска проходить обследование для контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию в следующем объеме [13,26]:
 - оценку уровня НСЕ (после каждого курса индукционной, поддерживающей терапии и терапии *изотретиноином*);

- УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, после 2-го и 4-го курсов поддерживающей терапии и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии #изотретиноином;
- КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2-го, 4-го и 6-го курсов индукционной терапии, далее после 6-го и 9-го курсов терапии #изотретиноином;
- сцинтиграфию с МЙБГ после 6 курсов индукционной терапии, после поддерживающей терапии и после окончания терапии;
- оценку миелограммы (у пациентов в возрасте младше 1 года при 4-й стадии заболевания с поражением костного мозга) после 2-го (у всех пациентов), 4-го (в случае отсутствия санации после 2-го курса), 6-го курсов и перед завершением терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: мониторинг побочных эффектов химиопрепаратов включает в себя оценку клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови перед каждым курсом терапии. Перед курсами, содержащими доксорубицин, выполняется ЭхоКГ. Перед курсами с цисплатином проводится оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (Schwartz G.J., 1987) или используется исследование уровня цистатина С в крови. С учетом возможности повреждения почечных канальцев у пациентов, получающих ифосфамид**, до введения препарата проводился мониторинг тубулярных нарушений, основанный на оценке фракционированной реабсорбции фосфатов. Перед проведением курсов терапии #изотретиноином оценивается уровень сывороточного кальция и триглицеридов. После этапа индукционной терапии осуществлялась оценка слуха с помощью технологии вызванных слуховых потенциалов или аудиометрии в процессе наблюдения будет выявлен рецидив или прогрессия, результаты могут быть сопоставлены с послеоперационным статусом.

3.3 Лечение пациентов группы высокого риска

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после проведения комплексного обследования выполнение хирургического вмешательства, сроки и объем которого определяется индивидуально врачебным консилиумом, включающим детских онкологов,

хирургов и специалистов по визуализации, с целью удаления первичного очага опухоли [13–15,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при проведении предоперационного планирования оценивается топография опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами) (факторы риска при визуализации – IDRF). Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Операция не должна носить калечащий характер (например, нефрэктомия). У пациентов с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, укладывающихся в критерии 4-й стадии по системе INSS, предпочтительнее выполнение только биопсии опухоли в целях максимально раннего начала системной ПХТ.

Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, как правило, является отсроченным (операция *second-look*). Проведение предшествующей ПХТ направлено на сокращение размеров первичной опухоли в целях увеличения частоты макроскопически полного ее удаления, уменьшения рисков развития хирургических осложнений и снижения риска интраоперационного разрыва. Отсроченное хирургическое вмешательство рекомендовано выполнять после 4-го, 5-го или 6-го курса индукционной ПХТ. Объем хирургического вмешательства определяется после совместного обсуждения детскими онкологами, хирургами и специалистами по визуализации. При проведении предоперационного планирования оценивается взаимосвязь опухоли с жизненно важными структурами (магистральными сосудами, паренхиматозными органами и т. д.), определяются факторы хирургического риска IDRF. Пациенты с локализованной опухолью до 7 см в забрюшинной области и до 9 см в заднем средостении при отсутствии факторов хирургического риска, а именно при отсутствии тотального вовлечения магистральной артерии в опухоль и сохранении просвета магистральной вены могут быть претендентами на малоинвазивное хирургическое лечение. При наличии факторов хирургического риска, а именно при вовлечении в опухоль магистральных сосудов и прорастании опухоли рядом расположенных органов, рекомендовано выполнять открытое оперативное вмешательство. В таком случае стандартным оперативным вмешательством являются лапаротомные, торакотомные, а также комбинированные доступы, позволяющие максимально визуализировать оперативное поле. Хирургическая бригада должна обладать большим опытом, навыками прецизионной микрохирургической

техники и проведения реконструктивных операций, обязательно использование увеличительной оптики. Необходимо всегда стремиться к максимальному удалению опухоли, но в тоже время нужно предотвращать риск развития послеоперационных осложнений, что может значительно отсрочить сроки ПХТ и ухудшить прогноз для пациента. Сверхрадикальные операции у пациентов с большим количеством факторов хирургического риска нередко приводят к развитию осложнений, в первую очередь к нарушению кровоснабжения внутренних органов.

Поскольку выполнение хирургического вмешательства после курса лучевой терапии может быть затруднено развитием постлучевого фиброза, попытка резекции опухоли планируется перед проведением лучевой терапии. Необходимо отметить, что поскольку разрыв опухоли менее вероятен после проведения химиотерапии, нарушение целостности опухоли во время операции *second-look* является приемлемым и может способствовать полной резекции.

- **Рекомендуется** пациентам в возрасте 6 месяцев и старше с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после оперативного вмешательства проведение курсов химиотерапии по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (см. приложение А3.1). Суммарно предусмотрено 6 курсов терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: критерии для начала курса ПХТ:

- лейкоциты > 2000/мкл;
- лимфоциты > 1000/мкл;
- тромбоциты > 50000/мкл;
- отсутствие признаков инфекции.

Если эти критерии не были достигнуты, начало курса ПХТ откладывается. Если задержка превышает 7 дней или имеет место течение инфекционного эпизода \geq III степени тяжести, дозы препаратов в последующем цикле модифицируются.

- **Рекомендуется** пациентам в возрасте младше 6 месяцев с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после оперативного вмешательства проведение курсов химиотерапии по схеме N4 до исполнения возраста 6 месяцев, после исполнения 6 месяцев – продолжение терапии по схемам N5 и N6 до 6 циклов

интенсивной химиотерапии (см. приложение А3.1). Суммарно предусмотрено 6 курсов терапии. Следующий курс начинается на 21-й день от первого дня предыдущего курса [13,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 180 мг/м² в целях уменьшения риска отсроченной кардиотоксичности.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после 3 или 5 курса терапии в случае подтверждения санации костного мозга по данным миелограммы проведение мобилизации и афереза периферических стволовых клеток [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: у пациентов, у которых не достигнута санация костного мозга после 4 курса индукционной терапии, допустимо проведение афереза периферических стволовых клеток после 5 курса.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после завершения этапа индукционной терапии, включающего 6 курсов интенсивной ПХТ, и, как правило, отсроченного хирургического вмешательства, в случае отсутствия данных за прогрессирование по результатам комплексного обследования, проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: критически важным для обеспечения сроков проведения высокодозной терапии и ауто-ТГСК является извещение трансплантационного центра о пациенте с НБ группы высокого риска в момент постановке диагноза и начала проведения специального лечения.

Режимы кондиционирования включают схемы карбоплатин**/этопозид**/мелфалан** или тресульфан/мелфалан** или бусульфан**/мелфалан** – на усмотрение клиники, проводящей ауто-ТГСК [33–36]. Деконтаминация не проводится. Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, сопроводительная и инфузионная терапия, противорвотная

терапия, применение колониестимулирующих факторов и лабораторный контроль состояния пациента осуществляются в соответствии с локальным протоколом трансплантационного центра [13].

Критерии для проведения ауто-ТГСК:

- общий анализ крови: лейкоциты $> 2000/\text{мкл}$, лимфоциты $> 1000/\text{мкл}$, тромбоциты $> 50\,000/\text{мкл}$;
- ототоксичность \leq II степени (т. е. уменьшение ≤ 30 Дб на 2 КГц, требуется аудиометрия);
- креатинин $\leq 150\%$ от верхней границы нормы, клиренс по эндогенному креатинину $\geq 70\text{ мл/мин} \times 1,73\text{ м}^2$;
- уровень гепатотоксичности \leq II степени
- кардиомиопатия \leq I степени (по данным ЭхоКГ и ЭКГ);
- отсутствие признаков тяжелой инфекции (сепсис, септический шок) в течение 14 дней (афебрилитет, отсутствие очагов инфекции, полная стабилизация состояния);
- наличие центрального венозного катетера систем Certofix, Broviac, Hickman, Port-A-Cath.
- отсутствие прогрессирования заболевания по данным комплексного обследования, проведенного после этапа индукционной терапии.

Необходимо:

- выполнить мобилизацию, забор и CD34-селекцию $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ (см. соответствующий протокол);
- подготовить пациента;
- подготовить бокс;
- подготовить сопровождающего (родители ребенка или другое лицо, на которое родителями оформлена нотариально заверенная доверенность, с наличием информированного согласия).

Критерии приживления трансплантата:

- гранулоциты $> 500/\text{мкл}$;
- лейкоциты $> 1000/\text{мкл}$;
- тромбоциты $> 30/\text{мкл}$ при условии отсутствия трансфузий тромбоконцентрата в течение 3 сут.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска после завершения высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК проведение дифференцировочной терапии *#изотретиноином* [37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *после приживления трансплантата на +30-е сутки после процедуры миелоинфузии планируется начало дифференцировочной терапии #изотретиноином, которую назначают в дозе 160 мг/м² в 2–3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, затем начинается следующий цикл. После 6 циклов терапии предусмотрен 3-месячный перерыв с последующим проведением еще 3 курсов терапии #изотретиноином в прежнем режиме. Таким образом, суммарно проводится 9 курсов терапии #изотретиноином.*

Препарат следует принимать совместно с жирной пищей (молоко).

Критерии начала цикла: отсутствие инфекционных очагов, отсутствие мукозита и дерматита, лейкоциты более $1 \times 10^9/\text{л}$, печеночная токсичность не выше 2 степени, нормальные показатели кальция в сыворотке крови. На фоне терапии рекомендован контроль общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови (электролиты, обязательно кальций, печеночные ферменты, билирубин, мочевины, креатинин, триглицериды) на 1, 8, 15 дни курса. При развитии гиперкальциемии $>3,0$ ммоль/л 13-цис-ретиноевая кислота отменяется.

Противопоказана избыточная инсоляция на фоне терапии #изотретиноином. В случае развития дерматита - уход за кожей средствами с витамином Е, при отсутствии эффекта – применение мазей с кортикостероидами.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска при сохранении метаболически активной опухоли после 6 курсов индукционной терапии и хирургического вмешательства перед этапом ауто-ТГСК, проведение дистанционной лучевой терапии СОД 36-40 Гр при классическом фракционировании (1 раз в день 5 дней в неделю) и РОД 1,6-1,8 Гр [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *метаболически активная остаточная опухоль определяется как:*

- *остаточная опухоль, накапливающая радиофармпрепарат при проведении сцинтиграфии с МЙБГ (при условии инициально МЙБГ-позитивной опухоли);*

- однозначное накопление контраста при проведении МРТ (только для опухолей, которые были полностью негативны при проведении инициальной сцинтиграфии с МЙБГ).

Остаточная метаболически неактивная опухоль в отсутствие признаков прогрессирования по данным КТ, МРТ или УЗИ не требует проведения лучевой терапии.

Проведение лучевой терапии рекомендовано после проведения ауто-ТГСК и достижения приживления трансплантата. С учетом необходимости начала терапии 13-цис-ретиноевой кислотой на +30-е сутки после ауто-ТГСК и возможности усиления лучевых реакций на фоне одновременного проведения лучевой терапии и приема 13-цис-ретиноевой кислоты лучевая терапия проводится после первого курса дифференцировочной терапии. Минимальный интервал от момента приема 13-цис-ретиноевой кислоты до начала лучевой терапии составляет 7 дней. Дифференцировочная терапия возобновляется через 7–10 дней после завершения курса лучевой терапии.

Исключение составляют пациенты, получавшие высокодозную терапию по схеме ВиMeI. В случае наличия показаний к проведению ДЛТ последняя должна быть отложена не менее чем на 60 дней от момента проведения ауто-ТГСК, учитывая возможное потенцирование бусульфаном лучевых реакций.

При невозможности обеспечения толерантных доз на здоровые структуры при планировании облучения в этом режиме, рекомендуется применять СОД 21 Гр при РОД 1,5 Гр.

Планирование и принципы проведения ДЛТ у пациентов группы высокого риска соответствуют таковым у пациентов группы промежуточного риска. Детали представлены в разделе «Дистанционная лучевая терапия у пациентов группы промежуточного риска».

В рамках рекомендаций оригинального протокола NB-2004 облучение метастатических очагов (даже метаболически активных) в рутинной практике не проводится.

Однако в случае сохранения солитарного метаболически активного очага, подтвержденного данными КТ/МРТ, при отсутствии метаболически активной остаточной опухоли локальная лучевая терапия рассматривается в качестве дополнительной терапевтической опции. Показания к ДЛТ определяются строго индивидуально при проведении медицинского консилиума.

Применяются РОД 1,5-1,8 Гр, СОД 21 Гр в зависимости от локализации и близости критических структур.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы группы высокого риска проходить обследование для контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию в следующем объеме [13,26]:
 - оценка уровня НСЕ после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и каждого курса терапии #изотретиноином;
 - УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии #изотретиноином;
 - КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2-го, 4-го, 6-го курсов индукционной терапии, далее через 3, 6, 9 мес от момента ауто-ТГСК;
 - сцинтиграфия с МЙБГ после 4-го и 6-го курсов индукционной терапии, через 3 мес. после ауто-ТГСК (в случае сохранения патологического накопления при предшествующем исследовании), далее каждые 6 мес. до нормализации; перед завершением терапии;
 - оценка миелограммы (у пациентов с поражением костного мозга) после 2-го курса (у всех пациентов) в случае отсутствия санации после 2 курсов, после 4-го курса терапии (в случае отсутствия санации после 2-го курса), после 6-го курса терапии (у всех пациентов), через 3 мес. после ауто-ТГСК (в случае отсутствия санации до ТГСК) и перед завершением терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Мониторинг побочных эффектов химиопрепаратов включает в себя оценку клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови перед каждым курсом терапии. Перед курсами, содержащими доксорубицин, выполняется ЭхоКГ. Перед курсами с цисплатином проводится оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца или оценке уровня цистатина С в сыворотке крови. С учетом возможности повреждения почечных канальцев у пациентов, получающих ифосфамид**, до введения препарата проводили мониторинг тубулярных нарушений, основанный на оценке фракционированной реабсорбции фосфатов. Перед проведением курсов терапии #изотретиноином оценивается уровень сывороточного кальция и триглицеридов. После этапа индукционной терапии осуществлялась оценка слуха с помощью технологии вызванных слуховых потенциалов или аудиометрии.

3.4 Нутритивный скрининг и мониторинг

- Всем пациентам, получающим лечение в стационаре по поводу нейробластомы, при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц **рекомендуется** проводить

нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: критерии белково-энергетической недостаточности и факторы нутритивного риска – см. приложение Г1. Первичный скрининг проводится либо с помощью оценки антропометрических показателей и выявления риска, либо с использованием стандартных шкал/утилит для проведения нутритивного скрининга [41,42]. Основными антропометрическими параметрами для оценки нутритивного статуса являются: масса тела, рост, индекс массы тела, окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружность мышц плеча (ОМП) [43,44].

Нутритивный скрининг заключается в первичной и затем регулярной оценке нутритивного статуса и риска развития белково-энергетической недостаточности, в том числе скрытой, у каждого пациента, с момента поступления в стационар. Частота проведения нутритивного скрининга может варьировать от 1 до 4 раз в месяц и должна определяться конкретной клинической ситуацией и особенностями проводимого лечения [45,46].

- Пациентам с нейробластомой с выявленными нутритивными нарушениями при поверхностном скрининге с помощью специальных шкал, либо в результате антропометрии **рекомендуется** более детальное обследование нутритивного статуса: анализ питания, оценка тканевого состава тела, оценка лабораторных показателей, а также детальный физикальный осмотр на предмет выявления нутритивно-метаболических нарушений и их предикторов [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) **рекомендуется** проведение нутритивной поддержки (НП) [39,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: первой формой НП должно являться диетологическое консультирование с последующей коррекцией основного рациона и возможным назначением дополнительно лечебных питательных смесей.

Расчет тотального расхода энергии (ТРЭ) проводится по формуле: $ТРЭ = ЭОО \times КК$, где ЭОО – энергия основного обмена, КК – конверсионный коэффициент. Золотым стандартом для определения ЭОО является непрямая калориметрия. При невозможности проведения непрямой калориметрии, ЭОО возможно вычислять по формуле (например, Schofield) [49]. Во избежание гипералиментации на начальных этапах нутритивной поддержки детям с хронической белково-энергетической недостаточностью и/или с предполагаемым дефицитом поступления нутриентов 3 и более месяцев подряд в анамнезе для вычисления ТРЭ используется $КК=0,85-1,4$. Точный объем нутритивного вмешательства определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации.

При выборе формы, метода, вида и объема НП необходимо руководствоваться, в первую очередь, принципом индивидуального подхода – сообразно клинической ситуации и логике.

Энтеральное питание (ЭП) является приоритетным при выборе метода нутритивной поддержки [48]: оно является наиболее физиологичным, обеспечивая внутрипросветную трофику слизистой оболочки ЖКТ, препятствует микробной транслокации из просвета кишечника в кровь, является экономически более выгодным, чем парентеральное питание.

Выбор метода ЭП определяется сохранностью глотательной функции, а также функциональным состоянием ЖКТ: отсутствие аппетита, нежелание принимать пищу и смеси для ЭП, нарушение глотательной функции, невозможность перорального восполнения потребности в нутриентах и энергии – показания для проведения ЭП через назогастральный питательный зонд. Наличие патологических состояний, при которых пациент не должен принимать пищу естественным путем (острый панкреатит, стеноз выходного отдела желудка, высокие проксимальные свищи) – в этих случаях показана реализация ЭП через назоюнальный зонд. Выбор режима введения энтерального питания определяется конкретной клинической ситуацией, состоянием гастроинтестинального тракта: в зависимости от клинического состояния используется болюсный или капельный (непрерывное или сеансовое введение) режим введения питательной смеси.

Начинать энтеральное питание истощенным пациентам рекомендуется с изокалорической полимерной смеси с последующим переходом на гиперкалорийную (под

контролем переносимости). При наличии явлений мальабсорбции следует рассмотреть вопрос о назначении полуэлементной/олигомерной смеси.

При необходимости проведения зондового питания продолжительностью более 6 недель, а также при невозможности адекватной алиментации другими методами энтерального питания и при отсутствии противопоказаний для проведения ЭП и самой гастростомии показано выполнение гастростомии. В случае, когда на начальных этапах нутритивной поддержки выявляется необходимость длительного проведения энтерального питания и прогнозируется риск развития нутритивной недостаточности (в т.ч. при проведении химиолучевого лечения), либо при наличии у ребенка тяжелой хронической белково-энергетической недостаточности с высоким риском ее усугубления в дальнейшем возможно превентивное наложение гастростомы, минуя этап зондового питания. Преимущественным и, желательно, единственным питательным субстратом, вводимым в гастростому должны являться специализированные питательные смеси.

- Всем пациентам, которым невозможно обеспечить расчетную нутритивную потребность энтеральным путем, **рекомендуется** назначение парентерального питания [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: ключевым (и единственным) показанием для назначения парентерального питания (ПП) является невозможность обеспечить расчетную нутритивную потребность пациента энтеральным путем – текущая или потенциально возможная в краткосрочной перспективе. Потребность в парентеральном введении аминокислот рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающего белка энтеральным путем (см. приложение Г1). Парентеральное поступление жиров должно быть ограничено до максимум 4 г/кг/сут у доношенных и недоношенных детей и 3 г/кг/сут у детей старшего возраста. Введение жиров нужно начинать с меньших доз, за 3-4 дня наращивая объем до расчетных значений, следя за переносимостью по лабораторным показателям [50]. В процессе ПП необходим постоянный мониторинг уровня триглицеридов в плазме крови и уменьшение введения липидов при необходимости. Отсутствуют точные данные о том, какой уровень триглицеридов у детей может приводить к неблагоприятным последствиям – предположительно, их максимальная концентрация не должна превышать 250 мг/дл (2,8 ммоль/л) для новорожденных и 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) для детей более старшего возраста [50]. Потребность в парентеральном введении глюкозы

рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающих углеводов энтеральным путем. Введение глюкозы нужно начинать с меньших объемов, за 3-4 дня наращивая объем до расчетных значений – следя за уровнем гликемии.

- Всем пациентам, получающим НП, **рекомендуется** нутритивный мониторинг, который может включать антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (биохимическое исследование крови, копрологическое исследование) [39,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- Всем пациентам с НБ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также при необходимости сопроводительная терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента, в зависимости от коморбидной патологии и осложнений основной терапии [51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *реабилитация пациентов должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем. Реабилитация при возникновении осложнений заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Врач – детский онколог по месту жительства руководствуется рекомендациями, которые даны специалистами учреждения, проводившего лечение.*

Объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (полихимиотерапия, хирургия, лучевая терапия, высокодозная полихимиотерапия и ауто-ТГСК и др.),

сопутствующей патологии как обусловленной НБ (эпидуральная компрессия, синдром опсоклонус-миоклонус и др.), так состояниями не связанными с опухолью (врожденный порок сердца и др.).

Начало реабилитационных мероприятий зависит от стадии, группы риска и начинается на этапах проведения первичной полихимиотерапии и продолжается после ее окончания на всех этапах динамического наблюдения.

Реабилитационные мероприятия проходят под контролем врача-детского онколога из медицинской организации, где пациент получал все основные этапы терапии.

Реабилитация делится на медицинскую, психологическую, социальную и др.

В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, психологи и врачи разных специальностей (реабилитологи, неврологи, эндокринологи, кардиологи, ортопеды и т.д.).

Реабилитация проводится в региональных центрах на базе поликлиник и в специализированных лечебно-реабилитационных центрах.

Кратность реабилитации 2-3 раза в год и может быть увеличена в зависимости от психо-соматического статуса пациента.

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

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом нейробластомы на фоне проведения полихимиотерапии проведение профилактических мероприятий [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

- а) Профилактика инфекции *Pneumocystis carinii* [53]:
- б) #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм] 5 мг/кг в расчете на триметоприм в двух дозах 2-3 дня в неделю (суббота, воскресенье)
 - а. альтернатива: #пентамидин 300 мг ингаляции каждые 29 дней.
- в) Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.
- г) Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания пациента с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.

е) Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

- **Рекомендуется** проведение динамического обследования и наблюдения за пациентами с нейробластомой группы наблюдения после завершения специфической терапии [13,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: у пациентов группы наблюдения через 3 мес. от операции или окончания ПХТ проводится контрольное обследование, включающее оценку уровня онкомаркеров (НСЕ, ферритин, ЛДГ), УЗИ пораженной области, КТ/МРТ пораженной анатомической области с КУ, сцинтиграфию с МЙБГ (при инициально МЙБГ-позитивных опухолях) (табл. 5.1, 5.2). В целях минимизации лучевой нагрузки предпочтительным являлось выполнение МРТ. Последующий алгоритм наблюдения различался в зависимости от наличия или отсутствия остаточной опухоли.

Таблица 5.1. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов с нейробластомой группы наблюдения без остаточной опухоли после операции

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Метаболиты катехоламинов мочи (ГВК, ВМК, дофамин)(при доступности методики)	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Общий анализ крови	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Биохимический анализ крови (с	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.

обязательным определением уровня ЛДГ)			
Онкомаркеры (HCE, ферритин)	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
УЗИ органов брюшной полости/ рентгенография органов грудной клетки*	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
MPT /КТ с КУ	1 раз в 6 мес.	Только при наличии изменений при проведении УЗИ/рентгенографии	
Сцинтиграфия с МЙБГ	При наличии изменений при проведении других визуализационных методов обследования		

Примечание. * – начальной точкой отсчета представленных схем диспансерного наблюдения является проведенное обследование через 3 мес. после операции.

Таблица 5.2. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов с нейробластомой группы наблюдения с наличием остаточной опухоли после операции

Обследование	1 год	2–5 лет	Более 5 лет
Клинический осмотр детского онколога, педиатра	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Метаболиты катехоламинов мочи (ГВК, ВМК, норадреналин)	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Общий анализ крови	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня ЛДГ)	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.
Онкомаркеры (HCE, ферритин)	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6–12 мес.

<i>УЗИ органов брюшной полости/ рентгенография органов грудной клетки в зависимости от локализации опухоли</i>	<i>Каждые 6 нед.</i>	<i>Каждые 3 мес.</i>	<i>Каждые 6–12 мес.</i>
<i>МРТ** с КУ</i>	<i>Каждые 3 мес.</i>	<i>Каждые 12 мес.</i>	<i>При наличии изменений при проведении УЗИ/рентгенографии</i>
<i>Сцинтиграфия с МЙБГ</i>	<i>Каждые 6 мес до нормализации, далее при наличии изменений при проведении других визуализационных методов обследования</i>		
<i>ЭхоКГ (пациенты, получавшие доксорубицин)</i>	<i>1 раз в год</i>		
<i>Консультации невролога</i>	<i>Для пациентов с интраспинальным распространением кратность осмотра определяется неврологом в зависимости от степени выраженности неврологических нарушений</i>		
<i>Консультация узких специалистов (для пациентов, получавших химиотерапию)</i>	<i>Ежегодно</i>		

Примечание. * – начальной точкой отсчета представленных схем диспансерного наблюдения является проведенное обследование через 3 мес. после операции; ** – возможно более частое проведение исследования при наличии остаточной опухоли с интраспинальным/интраформинальным распространением.

- **Рекомендуется** проведение динамического обследования и наблюдения за пациентами с нейробластомой промежуточного риска после завершения специфической терапии [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: у пациентов группы промежуточного риска 1 раз в 3 мес. проводят оценку уровня онкомаркеров, УЗИ пораженной области, КТ/МРТ вовлеченной анатомической области с КУ (табл. 5.3). Сцинтиграфия с МЙБГ проводилась только пациентам с сохраняющимся патологическим накоплением радиофармпрепарата 1 раз в 6 мес до нормализации или при подозрении на рецидив заболевания.

Таблица 5.3. Диспансерное наблюдение за пациентами группы промежуточного риска

Обследование	1 год	2–5 лет	После 5 лет
Клиническое обследование: катехоламины мочи, УЗИ/рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.
ЛДГ и НСЕ	При заборе крови перед выполнением МРТ или сцинтиграфии		
МРТ** с КУ	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес., если предыдущее обследование дало патологический результат	
Сцинтиграфия с МЙБГ	Каждые 6 мес. до нормализации, затем не рутинно		
Костно-мозговые пункции из 4 точек	Каждые 6 мес. до нормализации, затем не рутинно		
ЭКГ/ЭхоКГ, аудиометрия, почечные тесты, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, массовые показатели, оценка пубертата	1 раз в год		Каждые 2 года

Примечание. Здесь и в табл. 12: * – для внутригрудных опухолей не применяется УЗИ, поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки; ** – более частое выполнение МРТ допустимо при наличии интраспинальной/итрафораминальной остаточной опухоли.

- **Рекомендуется** проведение динамического обследования и наблюдения за пациентами с нейробластомой высокого риска после завершения специфической терапии [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: у пациентов группы высокого риска 1 раз в 3 мес. проводят оценку уровня онкомаркеров, УЗИ пораженной области, КТ/МРТ вовлеченной анатомической области с КУ (табл. 17). Сцинтиграфия с МЙБГ проводилась только пациентам с

сохраняющимся патологическим накоплением радиофармпрепарата 1 раз в 6 мес. до нормализации или при подозрении на рецидив заболевания.

Таблица 17. Диспансерное наблюдение за пациентами группы высокого риска

Обследование	1 год	2–5 лет	После 5 лет
Клиническое обследование, катехоламины мочи, УЗИ/рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 нед.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.
ЛДГ и НСЕ	При заборе крови перед выполнением МРТ или сцинтиграфии		
МРТ** с КУ	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес., если предыдущее обследование дало патологический результат	
Сцинтиграфия с МЙБГ	Каждые 6 мес. до нормализации, затем не рутинно		
Костно-мозговые пункции из 4 точек	Каждые 6 мес. до нормализации, затем не рутинно		
ЭКГ/ЭхоКГ, аудиометрия, почечные тесты, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, массовые показатели, оценка пубертата	1 раз в год		Каждые 2 года

6. Организация оказания медицинской помощи

Госпитализация в круглосуточный стационар по профилю «детская онкология/гематология» осуществляется по следующим показаниям:

- в случае подозрения на НБ (первичная диагностика);
- при установленном диагнозе НБ для продолжения этапной терапии;
- при установленном диагнозе НБ для проведения контрольного обследования для оценки статуса по основному заболеванию и оценке токсичности терапии.

Требования к условиям пребывания пациента в стационаре и терапии:

- А. желательно наличие в палатах воздухоочистителей или центральной вентиляции.
- В. необходимо наличие в структуре ЛПУ, проводящего лечение пациентов со злокачественными опухолями, в том числе с НБ, отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения пациента с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и др. видами шока, геморрагическим синдромом, почечной недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ), аппаратной ИВЛ.
- С. требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей:

Медицинская организация, проводящая лечение пациента с НБ должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, невролога, окулиста, ЛОР-врача, нейрохирурга. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс- лаборатории.

В случае отсутствия вышеперечисленных условий или невозможности проведения ряда лечебных процедур (например, нейрохирургическое вмешательство у пациентов с интраканальным распространением НБ и т.д.) пациенты должны быть направлены в профильные медицинские учреждения более высокого уровня (федеральные, национальные центры).

Показания к экстренной госпитализации:

- при установленном диагнозе НБ и при наличие ЖУС;
- при установленном диагнозе НБ при подозрении на рецидив/прогрессию заболевания;
- при установленном диагнозе НБ при развитии выраженной органной токсичности на фоне проведения специфической терапии.

Показанием для выписки пациента из стационара является:

- завершение всей проводимой терапии или одного из этапов лечения при удовлетворительной соматическом статусе пациента.

Пациент передается врачу-педиатру/врачу-гематологу/ врачу- детскому онкологу) по месту жительства после завершения этапа или всего протокола лечения. Педиатр

(гематолог/детский онколог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего основные этапы лечения.

Диспансерный учет врачу-педиатром, детским онкологом/гематологом ведется до передачи пациента во взрослую сеть.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Стратификация пациентов на группы риска

Современное лечение пациентов с НБ основано на дифференцированных подходах терапии в трех группах риска – наблюдения, промежуточного и высокого риска [56]. В рамках настоящих рекомендаций по лечению НБ используются критерии для стратификации пациентов на группы риска Немецкой онкологической группы по лечению данного заболевания (протокол NB2004) [13]. В рамках данного подхода стратификационные критерии включают возраст на момент постановки диагноза (дети первого года жизни и дети старше 1 года), стадию опухолевого процесса по Международной системе оценки стадии по нейробластоме (International Neuroblastoma Staging System – INSS), статус гена *MYCN* (наличие или отсутствие амплификации) и статус локуса 1p (наличие или отсутствие aberrаций). В зависимости от сочетания прогностических факторов пациентов делят на 3 группы: наблюдения (низкого риска), промежуточного и высокого риска (табл. 4).

Таблица 4. Критерии стратификации на группы риска

Группа риска	Критерии
Группа наблюдения	- Стадия 1; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	- Стадия 2; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие aberrаций 1p (del1p, imb1p)
	- Стадия 3; - возраст 0–2 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> ; - отсутствие aberrаций 1p (del1p, imb1p)

	<ul style="list-style-type: none"> - Стадия 4S; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
Группа промежуточного риска	<ul style="list-style-type: none"> - Стадия 2/3; - возраст 0–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>; - наличие аберрации 1p (del1p, imb1p)
	<ul style="list-style-type: none"> - Стадия 3; - возраст 2–18 год; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - Стадия 4; - возраст < 1 года; - отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i>
Группа высокого риска	<ul style="list-style-type: none"> - Стадия 4; - возраст 1–18 год
	Амплификации гена <i>MYCN</i> не зависимо от стадии заболевания и возраста (0–18 год)

Группа наблюдения

Инициальный объем терапии пациентов, стратифицированных в группу наблюдения (низкого риска), определяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса (локальные формы заболевания или метастатическая - стадия 4S) и наличия жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) на момент постановки диагноза. Хирургическое вмешательство рассматривается в качестве основного метода лечения. В случае наличия ЖУС показано проведение химиотерапии по схеме N4 (максимальное число курсов 4) [13].

Группа промежуточного риска

Всем пациентам, стратифицированным в группу промежуточного риска, показано проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), включающей 6 альтернирующих курсов по схемам N5 и N6 (курсы N4 проводятся у детей младше 6 мес.) и отсроченное хирургическое лечение. После завершения индукционной терапии проводится 4 курса терапии по схеме N7 с последующей дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли проводится пациентам при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии [13].

Группа высокого риска

Всем пациентам, стратифицированным в группу высокого риска, показано проведение интенсивной индукционной ПХТ, включающей проведение 6 альтернирующих курсов по схемам N5 и N6 (курсы N4 проводятся у детей младше 6 мес.) и отсроченного хирургического лечения. После завершения индукционной терапии проводится высокодозная терапия с последующей аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В дальнейшем рекомендовано проведение дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли проводится пациентам при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии [13].

7.2 Особенности проведения томографических исследований у детей

1. С целью минимизаций артефактов от дыхательных движений и возможной непроизвольной реакции в момент введения контрастного препарата, детям младшего возраста требуется проведение исследования при анестезиологическом пособии. На КТ – ингаляционный наркоз, МРТ – интубационный.
2. МСКТ исследование у пациентов с подозрением на нейрогенную опухоль должно проводиться с внутривенным болюсным контрастированием.
3. При МСКТ исследованиях применяют йодсодержащие контрастные препараты. Перед введением контрастного препарата каждый пациент, законный представитель пациента или опекун должны быть проинформированы о возможных побочных реакциях на йодсодержащий контрастный препарат, и должны подписать информированное согласие на проведение исследования.
4. Доступ осуществляется через периферическую вену (катетер) (диаметр катетера может варьировать) или ЦВК (в зависимости от его типа). Скорость проведения контрастирования следует адаптировать к возрасту пациента и диаметру внутривенного катетера.
5. Доза контрастного препарата рассчитывается индивидуально в зависимости от веса пациента. Доза 1,5-2 мл/кг (max = 3 мл/кг); скорость – от 0,5 до 3,5 мл/сек в зависимости от диаметра внутривенного катетера. Наиболее часто скорость введения в интервале от 0,8 до 2,0 мл/сек.
6. По возможности проводят МСКТ сканирование с использованием программного снижения дозовой нагрузки, с последующей реконструкцией. Например, МСКТ – шаг сканирования – 5мм с последующей реконструкцией по 0,625 мм, скорость вращения трубки 35 мм/оборот, движение стола относительно вращению трубки

1,75:1.

7. Для уменьшения времени проведения исследования рекомендуется использовать минимальное время вращения трубки за счет увеличения скорости движения стола. Напряжение и ток трубки должны быть адаптированы как к возрасту и весу пациента, так и к исследуемой анатомической области. Напряжение трубки обычно устанавливается между 100 до 120 кВ, сила тока от 60 до 85 мА.
8. Рентгенологический протокол описания пациентов с НБ должен включать указание, выявленных факторов риска при визуализации в соответствии с рекомендуемым перечнем.
9. При описании данных КТ и МРТ обязательно указывается наличие/отсутствие хирургических факторов риска выявляемых при визуализации (IDFR) для планирования сроков и объема хирургического вмешательства.
10. Все полученные КТ и МРТ изображения должны быть записаны и сохранены в международно признанном формате для хранения рентгенологических исследований – Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM).

7.3 Ведение пациентов с развитием абдоминального компартмент-синдрома, как ЖУС, обусловленного большими размерами первичной опухоли и/или метастатическим поражением печени

Если НБ осложняется значительным повышением внутрибрюшного давления развивается специфическое состояние, получившее название абдоминальный компартмент-синдром (АКС). Данное состояние характеризуется развитием деструкции тканей из-за компрессионной ишемии и микроциркуляторных нарушений и формированием на этом фоне синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Как правило, АКС сопровождается развитием ЖУС, при которых ребенку показана госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Показания для перевода пациентов в ОРИТ являются:

- 1) вторичная дыхательная недостаточность (потребность в дотации высоких потоков кислорода, снижение сатурации до 90% и ниже; одышка, тахипноэ, «высокая цена» дыхания, гиперкапния/гипоксемия по КЩС).
- 2) сердечно-сосудистая недостаточность (артериальная гипотензия/гипертензия, тахикардия/брадикардия, нарушения сердечного ритма).
- 3) острая почечная недостаточность (снижение темпов диуреза менее 1 мл/кг/час, отсутствие ответа на инфузионную терапию и петлевые диуретики, высокие цифры

азотемии, клинические признаки или высокий риск развития синдрома острого лизиса опухоли).

- 4) развитие инфекционных осложнений (сепсис, септический шок).
- 5) неврологические нарушения (снижение уровня сознания, судорожный синдром).
- 6) выраженные водно-электролитные нарушения с неуспешностью их коррекции на предыдущих этапах оказания помощи, необходимостью тщательного и частого мониторинга лабораторных показателей).

Внутрибрюшное давление (ВБД)

Под внутрибрюшным давлением (ВБД) понимают установившееся давление в брюшной полости. Нормальный уровень ВБД составляет 5-7 мм рт. ст. и существенно не зависит от пола, массы тела ребенка и даже проводимой искусственной вентиляции легких.

Уровень внутрибрюшного давления напрямую зависит от объема полых органов, наличие асцита, крови и других пространство-занимающих повреждений/образований (в том числе, например, и нейробластома забрюшинного пространства).

Методы измерения ВБД подразделяются на прямые (при проведении лапароскопии) и непрямые. В настоящее время «золотым стандартом» непрямого измерения является использование мочевого пузыря. Эластичная и хорошо растяжимая стенка мочевого пузыря выполняет функцию пассивной мембраны и точно передает давление брюшной полости.

Противопоказанием к данному методу является повреждение мочевого пузыря или его сдавление гематомой или опухолью. При наличии противопоказаний возможно измерение внутрижелудочного давления.

Методика измерения интравезикального давления: в асептических условиях проводится постановка урологического (мочевого) катетера и опорожнение мочевого пузыря. В положении пациента горизонтально на спине в мочевого катетер вводят теплый стерильный физиологический раствор из расчета 1 мл/кг массы тела, не более 25 мл.

Измерения проводят в течение 2 минут. За нулевую отметку принимают среднеподмышечную линию.

Показания конвертируют в mmHg из расчета $1 \text{ mmHg} = 1.36 \text{ cm H}_2\text{O}$ (результат измерения следует разделить на 1.36).

Важные замечания: если пациент находится на ИВЛ, следует учитывать, что уровень РЕЕР увеличивает уровень ВБД. Для более точного результата следует вычитать уровень положительного давления в конце выдоха (из расчета $1 \text{ mBar} = 1 \text{ cm вод. ст.}$).

Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) – это постоянно или периодически (но не кратковременно) регистрируемое патологическое повышение ВБД более 12 мм рт. ст. Различают несколько степеней ВБГ (по Б.Р. Гельфанд, 2008):

- I степень – 12-15 мм рт. ст.
- II степень – 16-20 мм рт. ст.
- III степень – 21-25 мм рт. ст.
- IV степень – >25 мм рт. ст.

Абдоминальный компартмент синдром (АКС) – это устойчивое повышение внутрибрюшного давления более 20 мм рт. ст. с развитием органной недостаточности или дисфункции органа/системы органов. Немаловажную роль играет скорость нарастания объема брюшной полости. Тяжесть течения и вероятность развития ПОН увеличиваются пропорционально скорости нарастания внутрибрюшной гипертензии, так как при быстром увеличении объема компенсаторные возможности растяжимости передней брюшной стенки не успевают развиться.

На тканевом уровне АКС проявляется снижением доставки кислорода, гипоксией, ишемией, развитием анаэробного пути метаболизма с выделением повреждающих эндотелий биологически активных веществ, медиаторов неспецифического воспаления и вазоактивных субстанций (интерлейкины, серотонин, гистамин и др), увеличивается проницаемость эндотелия, отек интерстиция, что усугубляет ишемию и трансмембранный транспорт. В конечном итоге это реализуется в развитие СПОН.

В диагностике АКС играют роль следующие клинические симптомы:

- наличие болевого синдрома;
- увеличения живота в объеме, его напряжение;
- наличие одышки, признаки дыхательной недостаточности, прогрессирующей, несмотря даже на проведение ИВЛ;
- снижение темпа мочеотделения;
- уменьшение сердечного выброса, сердечных объемов и индексов;
- нарушение пассажа по ЖКТ.

Оценка дыхательной функции, показания для перевода на ИВЛ.

При АКС высокое стояние диафрагмы вызывает повышение внутригрудного давления (от 25% до 80% от общего уровня внутрибрюшного давления). Происходит снижение функциональной остаточной емкости легких, динамического комплайенса легочной ткани, увеличение мертвого пространства и шунта крови, коллабирование

альвеол базальных отделов, развитие участков ателектазирования. Развивается дыхательная недостаточность (увеличение P_{aCO_2} , снижение P_{aO_2} , развитие респираторного ацидоза).

Для объективизации поражения легочной ткани, дифференциальной диагностики ДН целесообразно проведение обзорной рентгенограммы и компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвуковое исследование плевральных полостей.

Показаниями к переводу пациента на ИВЛ могут служить следующие клинические симптомы:

- отсутствие дыхания (апноэ) или патологические типы дыхания;
- высокая «цена» дыхания;
- Гиперкапния (P_{aCO_2}) >55-60 мм рт ст; и/или гипоксемия (P_{aO_2}) <55-50 мм рт ст;
- неэффективность оксигенации (снижение сатурации <90%, несмотря на дотацию кислорода);
- развитие паренхиматозной дыхательной недостаточности (рентгенологическая картина РДС);
- Снижение респираторного индекса крови (P_{aO_2}/F_{iO_2})<200 или (SpO_2/F_{iO_2}) <200;
- Нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, гипотензия и тд);
- Рефрактерный септический шок с высокой потребностью в симпатомиметической терапии.

При проведении ИВЛ рекомендуется избегать превышения P_{insp} >35-38 мм рт ст из-за риска баротравмы. При высоких цифрах P_{insp} (более 30 mBar) целесообразно использование миоплегии недеполяризующими миорелаксантами (рокуроний из расчета 0.4-0.6 мг/кг/час).

В некоторых случаях предпочтительнее вентилировать пациента в режимах с контролем по объему (Volume Control), определяя дыхательный объема из расчета 5-7 мл/кг с целью уменьшения среднего давления в дыхательных путях ($P_{сред}$).

Через 30-60 мин после начала ИВЛ рекомендовано проведение исследования КОС крови для корректировки параметров ИВЛ. В последующем КОС контролируют каждые 6 часов.

Оценка сердечно-сосудистой системы, кардиотоническая поддержка.

Механическое сдавление нижней полой и портальных вен, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ведет к снижению венозного возврата и увеличению общего периферического сопротивления сосудов.

Одновременно происходит рост внутригрудного давления, что приводит к компрессии сердца, магистральных сосудов, снижению конечного диастолического объема.

Присутствующая в большинстве случаев гиповолемия и использование высоких цифр РЕЕР при ИВЛ могут дополнительно усугублять явления сердечно-сосудистой недостаточности.

Клинически признаки сердечно-сосудистой недостаточности могут включать:

- артериальная гипотензия, не коррегируемая с помощью вolemической нагрузки;
- артериальная гипертензия;
- изменение частоты сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия);
- жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма.

Табл. 7.3.1. Нормальные цифры Среднего артериального давления (МАР), мм рт. ст.:

< 1 мес.	1-11 мес.	12-23 мес.	2-5 лет	5-12 лет	12-18 лет	>18 лет
≥46	≥55	≥60	≥62	≥65	≥67	≥70

При наличии признаков гиповолемии, целесообразно проведение болюсной терапии растворами кристаллоидов из расчета 20 мл/кг.

Необходимо отметить, что измерение уровня ЦВД не является достоверным диагностическим критерием, так как при ВБГ происходит сдавление центральных вен. Достоверным инструментальным методом определения гиповолемии при ВБГ является измерение остаточного диастолического объема ЛЖ (эхокардиография).

При неэффективности болюсной вolemической нагрузки, сохраняющейся гипотензии, при наличии признаком гипоперфузии тканей (мраморность кожных покровов, нарастание уровня лактатемии) пациенту показано проведение симпатомиметической терапии. При выборе препарата может быть полезным определение уровня сердечного индекса (СИ).

- Сердечный индекс 3,5-4 л/мин/м² – допамин (5-20 мкг/кг/мин) или Норадrenalин (0,1-0,3 мкг/кг/мин, желательно не более 1 мкг/кг/мин),
- Сердечный индекс <3,5 л/мин/м² – добутамин (5-20 мкг/кг/мин, возможно в комбинации с норадреналином или допamiном).

Одним из наиболее точных предикторов висцеральной перфузии является уровень абдоминального перфузионного давления (АПД), который определяется уровнями систолического и внобрибрюшного давлений: $АПД = САД - ВБД$.

Доказано, что $АПД < 60$ мм рт ст напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с интраабдоминальной гипертензией. Главной целью кардиотонической поддержки при ВБГ является поддержание уровня абдоминального перфузионного давления > 60 мм рт ст.

Оценка почечной недостаточности, показания к проведению почечной заместительной терапии.

При АКС страдает как артериальный, так и венозный почечный кровоток. Это обусловлено прямой компрессией сосудов почек (почечные вены более подвержены компрессии), а также высвобождением вазоактивных медиаторов, таких как эндотелин и/или гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Снижение венозного возврата приводит к уменьшению секреции натрийуретического пептида предсердий. Вышеуказанные факторы приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации.

Суточный темп мочеотделения уменьшается более чем в 2 раза при цифрах ВБД до 15 мм рт ст (которое сохраняется в течение 24 часов). Повышение ВБД до уровня 20-30 мм рт ст приводит к анурии, без ответа на диуретические препараты.

При снижении темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/час, развитии отеочного синдрома пациенту показана терапия петлевыми диуретиками (фуросемид) из расчета 5-10 мг/кг/сут.

При подозрении на развитие острого повреждения почек необходимо тщательное мониторирование уровней калия (2-4 раза в сутки), азотемии (креатинин, мочевины, цистатин С; не реже 2 раз/сут), контроль водного баланса, желательно с регулярным взвешиванием пациента.

Табл. 7.3.2 Нормальные цифры уровня креатинина в зависимости от возраста, mg/dL:

< 1 мес	1-11 мес	12-23 мес	2-5 лет	5-12 лет	12-18 лет	>18 лет
<0,8	<0,3	<0,4	<0,6	<0,7	<1,0	<1,2

Основные показания к началу проведения почечно-заместительной терапии включают:

- Объемная перегрузка жидкостью с клинически значимым отеком органов и тканей

- (особенно отек легких) или положительный баланс жидкости $>20-40$ мл/кг/24 ч;
- Необструктивная олигурия/анурия (снижение темпов диуреза менее 0.5 мл/кг/час), резистентная к диуретической терапии (лазикс 10 мг/кг/сут) в течение 6-12 часов;
 - Гиперкалиемия ($K^{+}>6-6,5$ ммоль/л) или стремительный рост гиперкалиемии;
 - Выраженная диснатриемия ($115<Na>160$ ммоль/л);
 - Азотемия (креатинин $250-300$ мкм/л, или прирост на $40-44$ и более мкмоль/л/сут; мочевины $>25-30$ ммоль/л).

Оценка центральной нервной системы, уровня сознания.

На фоне повышенного внутригрудного давления у пациентов нарушается отток крови по яремным венам, что может реализоваться внутричерепной гипертензией.

При снижении уровня сознания по Шкале ком Глазго до уровня сопора и ниже показан перевод пациента на ИВЛ.

Оценка печеночной недостаточности и функции гемостаза.

При снижении синтетической функции печени пациенту показано проведение коррекции:

- при снижении уровня альбумина <20 г/л показана экстренная коррекция (желательно 20% альбумином для снижения риска перегрузки объемом) из расчета 1 г/кг в течение 1 часа. При уровне альбумина $20-29$ г/л показана коррекция продленной инфузией из расчета $1-2-2.5$ г/кг/сут.
- при снижении уровня фибриногена менее 1 г/л, признаков или высокого риска развития геморрагического синдрома показана заместительная терапия СЗП ($15-20$ мл/кг) или криопреципитатом (1 доза (40 мл) на 10 кг).
- при наличии геморрагического синдрома целесообразно поддерживать уровень тромбоцитов не менее 50 тыс/л. Заместительную терапию проводят тромбоконцентратом (из расчета 1 доза на 10 кг).

Оценка функции желудочно-кишечного тракта.

Для декомпрессии желудка пациентам показана установка желудочного зонда.

Клинические исследования продемонстрировали связь между АКС и развитием в слизистой стенке кишечника гипоперфузии и ишемии с транслокацией кишечной флоры и токсинов в портальный кровоток и лимфоузлы. В связи с этим отмечается высокий риск и высокая частота инфекционных осложнений различной локализации и делает

целесообразным назначением противомикробной терапии (антибиотики широкого спектра, фунгицидная терапия).

Для выявления возможных возбудителей инфекционного процесса, деэскалации противомикробной терапии необходим тщательный микробиологический мониторинг с выполнением посевов бронхо-альвеолярного аспирата (1-2 раза в неделю), посева крови (1-2 раза в неделю, дополнительно по клиническим показаниям; посевы асцитической/плевральной жидкости, желудочного, кишечного отделяемого, других секретов организма. Для исключения участия вирусной флоры целесообразно проведение ПЦР-исследований (прежде всего БАЛ, крови) с решением вопроса о целесообразности проведения противовирусной терапии.

7.4 Ведение пациентов с эпидуральной компрессией при нейробластоме

В 10-15% НБ по типу песочных часов распространяется в межпозвоночные отверстия или в спинно-мозговой канал на одном или нескольких уровнях. По отношению к спинному мозгу опухолевый узел всегда располагается экстрадурально. У 5-7% больных выявляется симптоматика сдавления спинного мозга разной степени выраженности – боль в спине, парапарез или параплегия, нарушение функции тазовых органов и расстройства чувствительности. В ряде случаев это является первыми жалобами больного. Симптомы могут возникнуть остро, но чаще развиваются постепенно в течение многих недель и даже месяцев. Иногда спинальная симптоматика выявляется уже при рождении ребенка.

Современный опыт лечения детей с интраканальным распространением опухоли не выявляет преимуществ хирургической декомпрессии спинного мозга перед химиотерапией [57]. Само по себе наличие опухоли в спинно-мозговом канале, верифицированное по МРТ, как бессимптомное, так и с признаками компрессии спинного мозга, еще не является безусловным показанием к изменению тактики терапии, описанной в разделе 3 данных рекомендаций, и к ее незамедлительному хирургическому удалению. Если неврологический статус больного стабильный (причем без существенной разницы – стабильно хороший или стабильно плохой), предпринимать удаление интраканального компонента опухоли не обязательно. Вопрос этот должен обсуждаться с детским онкологом и чаще всего методом выбора может быть химиотерапия. Операция безусловно показана, если происходит быстрое (в течение нескольких дней, недель) нарастание неврологического дефицита. В этом случае фактор скорости декомпрессии играет важную роль. Операция показана, если известно, что данный вариант опухоли не требует химиотерапии и по протоколу лечение больного только хирургическое. Операция может рассматриваться как первая опция, когда для определения гистологического типа опухоли

необходим образец ткани и хирургическое вмешательство все равно должно быть выполнено как альтернатива лапаротомии или торакотомии.

Решение о необходимости нейрохирургического вмешательства принимается на основе общего консилиума с участием врача-детского онколога, врача-нейрохирурга, врача-невролога, врача-рентгенолога.

Решение в пользу операции принимается при отрицательной динамике в неврологическом статусе ребенка. При стабильном неврологическом статусе предпочтительно проведение химиотерапии.

Операция выполняется специалистом по детской нейрохирургии. Положение больного на хирургическом столе - на спине или на боку. Предпочтительно выполнение костно-пластической ламинотомии, а не ламинэктомии, с последующим восстановлением костного блока остистых отростков и задних дужек позвонков. Удаление опухоли происходит с использованием микрохирургической техники в пределах видимых границ опухоли. При угрозе повреждения спинно-мозговых корешков или спинного мозга возможно оставить фрагменты опухоли, чтобы избежать нарушения целостности нервных структур.

7.5 Особенности проведения лучевой терапии пациентам с нейробластомой

Рекомендации по проведению лучевой терапии – см. раздел 3 данных рекомендаций.

Технические требования к оборудованию для ДЛТ

Линейный ускоритель электронов с энергией фотонов 6МэВ – 10 МэВ, оснащенный многолепестковым коллиматором и, крайне желательно, системой/системами визуального контроля укладки (IGRT).

Фиксирующие приспособления для головы и тела.

Рентгеновский компьютерный томограф для топометрии.

Система 3-D планирования облучения.

Предлучевая подготовка

Планирование проводится на основании топометрии, проведенной на рентгеновском компьютерном томографе, приспособленном для нужд радиотерапии (КТ-разметка). Разметка проводится с использованием индивидуальных средств фиксации: при локализации в области головы и шеи - термопластических масок и вакуумного матраса, при локализации в области средостения, брюшной полости и полости малого таза – вакуумного матраса.

Сканирование проводится с толщиной среза 1-5 мм в зависимости от локализации метаболически активной остаточной опухоли: в области головы и шеи - 1-2 мм, в области

средостения, брюшной полости и малого таза – 2-5 мм.

Необходимо предусмотреть, что при топометрии и лучевой терапии пациентов младше 5 лет может потребоваться общая анестезия.

Определение объемов облучения

Макроскопический объем опухоли (GTV) определяется как метаболически активная остаточная опухоль. Для его уточнения предпочтительно совмещение разметочных КТ-грамм и МРТ-изображений, проведенных с диагностической целью перед планированием лечения, данных ОФЭТ/КТ при MIBG-сцинтиграфии.

Клинический объем мишени (CTV) включает GTV с отступом 1-2 см, в зависимости от возраста пациента, локализации и объема остаточной опухоли с учетом анатомических барьеров распространения опухоли (кости, паренхиматозные органы).

Планируемый объем мишени (PTV) включает CTV с дополнительным отступом 3-10 мм в соответствии с внутренними стандартами клиники и должен составлять:

- для головы и шеи – 3-7 мм
- для средостения, забрюшинного пространства и малом таза – 5-10 мм

Допустимо уменьшение отступов на PTV при выполнении ежедневного контроля укладки с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) на столе линейного ускорителя перед сеансом облучения.

Доза и фракционирование

Суммарная очаговая доза (СОД) составляет 36-40 Гр при классическом фракционировании (1 раз в день 5 дней в неделю) и разовой очаговой дозе (РОД) 1,6-1,8 Гр. При невозможности обеспечения толерантных доз на здоровые структуры при планировании облучения в этом режиме, рекомендуется применять СОД 21 Гр при РОД 1,5 Гр.

Планирование облучения.

Минимальные требования к планированию лечебных планов – 3-D конформная лучевая терапия.

Для большинства пациентов применение современных методик радиотерапии с модулированной интенсивностью (IMRT, VMAT) может уменьшить объем тканей, получающих большую дозу облучения. Однако следует учитывать, что при этом может возрасти объем тканей, облученных малыми дозами радиации.

При планировании должны учитываться предельно допустимые дозы облучения для окружающих критических органов.

- Почки: если возможно, $D_{mean} < 15$ Гр, $V_{20} < 32\%$, а при единственной сохраненной

почке $D_{\max} < 12 \text{ Гр}$, $V10 < 25\text{-}30\%$

- Печень: $V20 < 50\%$

- Кости: при включении позвоночника в РТВ, его следует облучать симметрично во избежание сколиоза (допустимая минимальная доза в облучаемом позвонке 80% от предписанной)

- Спинной мозг: по возможности доза на спинной мозг не должна превышать 30 Гр для небольшого участка (2-3 позвонка) или 20 Гр для больших участков, особенно у маленьких детей.

- Для большинства органов толерантные дозы для детей не определены. Необходимо руководствоваться рекомендациями QUANTEC.

Реализация лечебных планов.

Контроль положения мишени проводится путем проведения СВСТ или, что менее предпочтительно, получением портальных изображений для коррекции смещений. Обычно контроль выполняется в течение первых 3-4 сеансов облучения для исключения систематической ошибки укладки, далее - 1 раз в неделю. При уменьшении отступов на РТВ или больших случайных смещениях, определенных в первые дни облучения, рекомендуется ежедневный контроль положения пациента.

Лучевые реакции и осложнения.

Острые лучевые осложнения возникают во время облучения и в первые 90 дней после его окончания. Эти эффекты специфичны для облучаемых тканей и обычно хорошо переносятся пациентами. Однако иногда они могут быть достаточно серьезными, требовать дополнительной медикаментозной коррекции и перерыва в лечении. Острые эффекты большей частью являются временными и не вызывают стойкого ухудшения состояния тканей и органов.

Наиболее часто возникают тошнота, рвота, диарея, изменения показателей крови. Степень выраженности во многом зависит от объема облучения, локализации остаточной опухоли, возраста пациента. Большинство из них купируется назначением адекватной симптоматической терапии и проходит без следа для здоровья маленького пациента.

При снижении показателей крови проводится заместительная трансфузионная терапия, применяются колониестимулирующие препараты, назначение которых необходимо планировать вне периода облучения, т.е. в конце недели и в выходные дни.

Степень выраженности поздних лучевых реакций зависит от локализации, СОД и возраста ребенка. Серьезные отдаленные последствия, как правило, возникают редко из-за небольшого объема облучаемых тканей и благодаря применению современных методик

радиотерапии.

Развитие деформаций скелета, в том числе позвоночника, можно избежать при симметричном облучении тел позвонков. Повреждения спинного мозга при соблюдении допустимых доз облучения не возникают.

Наиболее серьезных осложнений следуют опасаться со стороны почек при облучении больших забрюшинных опухолей. Превышение толерантных доз может вызвать дегенерацию и склероз почечных артериол. В результате уменьшенный кровоток приводит к дегенерации почечных клубочков и канальцев, фиброзу почечной паренхимы. Почечная дисфункция вызывает гипертонию, отеки, уремию и может быть фатальной.

Вторичные опухоли считаются наиболее серьезным последствием лечения рака. Их развитию способствуют как лучевая терапия, так и химиотерапия. Они могут возникать через много лет после завершения программного лечения. По сравнению со взрослыми пациентами дети живут намного дольше после лучевой терапии, и риск развития вторичных опухолей для них наиболее актуален.

7.6 Определение событий

Под прогрессией заболевания понимают появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого ранее существующего доступного измерению очага $> 25 \%$; наличие опухолевых клеток в костном мозге в случае, если ранее костный мозг не был поражен.

Под рецидивом заболевания понимают появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее полного ответа по критериям оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой.

Необходимо отметить, что определение событий отличается у пациентов группы наблюдения.

У пациентов группы наблюдения под событиями подразумеваются следующие ситуации:

- при стадиях 1–3: появление отдаленных метастазов;
- при стадии 4S: прогрессия поражения костного мозга, при котором количество опухолевых клеток превышало 10% от числа ядросодержащих клеток, и/или появление метастазов в других органах помимо поражения печени и кожи (так называемая трансформация в 4-ю стадию);
- локальная прогрессия первичной опухоли (при стадиях 1–3) или прогрессия органомегалии (при стадии 4S), которые приводили к развитию ЖУС;
- смерть по любой причине;

- развитие второй злокачественной опухоли.

Определение регрессии:

- прогрессия в соответствии с ранее представленными критериями;
- отсутствие изменений: изменения не соответствуют критериям прогрессии, регрессия $< 10\%$ во всех проекциях;
- минимальная регрессия: регрессия первичной опухоли $\geq 10\%$ и $< 25\%$ в одной или нескольких проекциях и $< 10\%$ при оценке в других проекциях по данным УЗИ, МРТ или КТ (предыдущее исследование должно быть доступно для подтверждения регрессии);
- несомненная регрессия: регрессия $\geq 25\%$ в одной или нескольких проекциях и $< 25\%$ при оценке в других проекциях по данным УЗИ, МРТ или КТ;
- полная регрессия: отсутствие остаточной первичной опухоли, определяемой методами визуализации (соответствует определению полного ответа в соответствии с критериями INSS).

7.7 Оценка ответа на лечение пациентов с нейробластомой всех групп риска

Для анализа эффективности проводимой терапии используются международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой [12]. В рамках данных критериев выделяются следующие варианты ответа: полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ, смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование (табл. 7.7.1).

Таблица 7.7.1. Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой

Ответ	Первичная опухоль	Метастатические очаги
Полный ответ (Complete Response)	Нет опухоли	- Метастазы отсутствуют; - нормальный уровень катехоламинов
Очень хороший частичный ответ (Very Good Partial Response)	Уменьшение на 90–99 %	- Метастазы отсутствуют; - нормальный уровень катехоламинов; - возможны остаточные изменения при сцинтиграфии с технецием
Частичный ответ (Partial Response)	Уменьшение $> 50\%$	Уменьшение всех доступных измерению очагов $> 50\%$. Кости и костный мозг:

		<ul style="list-style-type: none"> - уменьшение числа позитивных очагов > 50 %; - не более 1 точки костного мозга с опухолевыми клетками (если это представляет собой уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза)
Смешанный ответ (Mixed Response)	<ul style="list-style-type: none"> - Отсутствие новых опухолевых очагов; - уменьшение любых доступных измерению очагов > 50 % (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов < 50 %; - увеличение любого из существовавших очагов < 25 % 	
Стабилизация (No Response)	<ul style="list-style-type: none"> - Отсутствие новых очагов; - уменьшение очагов < 50 %; - увеличение любого из существовавших очагов < 25 % 	
Прогрессирование (Progressive Disease)	<ul style="list-style-type: none"> - Появление любого нового опухолевого очага; - увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; - ранее не пораженный костный мозг содержит опухолевые клетки 	

Оценка ответа для пациентов группы наблюдения проводится через 3 мес. после проведения хирургического лечения или через 3 мес. от окончания ПХТ (для пациентов с ЖУС, которым проводилась химиотерапия).

Оценка ответа для пациентов группы промежуточного риска проводится после завершения этапа индукционной терапии и по окончании всего плана терапии.

Оценка ответа для пациентов группы высокого риска проводится после завершения этапа индукции, через три месяца после ауто-ТГСК и по окончании всего плана терапии

7.8 Особенности хирургического лечения нейробластомы

Хирургическое лечение пациентов с нейробластомой всех групп риска является предметом научной дискуссии на протяжении нескольких десятилетий. Хирургическое лечение является основным методом терапии пациентов группы наблюдения. У пациентов с локализованными формами группы наблюдения необходима обязательная оценка факторов риска при визуализации с целью планирования объема хирургического вмешательства, при этом само вмешательство не должно носить калечащего характера.

НБ группы высокого риска характеризуется местноинвазивным ростом с возможностью вовлечения жизненно важных структур, включая магистральные сосуды и паренхиматозные органы. Предметом обсуждения является влияние выполнения радикальных хирургических вмешательств у данного контингента пациентов на прогноз заболевания при условии наличия отдаленных метастазов и высокого риска тяжелых хирургических осложнений при попытках радикального удаления опухоли. Кроме того, дискуссионным оставался вопрос о сроках выполнения хирургического вмешательства и о критериях оценки радикальности вмешательства. Необходимо отметить, что в отличие от других видов ЗНО при которых под радикальным вмешательством понимают доказанные негативные края резекции (микроскопически радикальное удаление), при НБ микроскопического подтверждения краев вмешательства не требуется и к радикальным относят хирургические вмешательства, при которых проводится макроскопически полное удаление. Последнее включает в себя удаление всей массы опухоли и региональных лимфатических узлов, которые выявляются при визуальном осмотре и пальпации во время хирургического вмешательства оперирующим хирургом. Крайне целесообразно, подтверждение полноты резекции путем выполнения послеоперационной анатомической визуализации.

Хирургическое лечение (в том числе сроки выполнения) было рассмотрено в контексте общего плана терапии по группам риска, так как является неотъемлемым этапом мультимодальной терапии пациентов с НБ.

Декомпрессионная лапаростомия показана пациентам с нейробластомой и развитием интраабдоминальной гипертензии за счет больших размеров первичной опухоли или гепатомегалии при метастатическом поражении печени [58–64]. Подходы к хирургическому лечению АКС у пациентов с НБ (преимущественно 4S стадии):

1. Принимать интраабдоминальную гипертензию у детей, как устойчивое повышение внутрибрюшного давления от 10 мм.рт.ст. и более, регистрируемое при трех стандартных измерениях с интервалом 4-6 часов.
2. Учитывая тяжесть состояния пациента, необратимость развития течения АКС на фоне онкологической патологии, все пациенты должны наблюдаться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Тактика обследования и лечения, а также сроки проведения тех или иных процедур вырабатывается индивидуально в каждом клиническом случае, согласно протоколу лечения основного заболевания.
3. Измерять внутрибрюшное давление в полости мочевого пузыря, предпочтительно при помощи закрытых систем – с целью профилактики восходящей мочевой инфекции у

иммунокомпрометированных пациентов онкогематологического стационара. Проводить мониторинг внутрибрюшного давления, как рутинную процедуру у пациентов группы риска по развитию абдоминального компартмент синдрома.

4. Тактику ведения пациента осуществлять в рамках междисциплинарного взаимодействия с участием анестезиолога-реаниматолога, онколога и хирурга, что при наблюдении данной группы пациентов является залогом успешной терапии.
5. Развитие абдоминального компартмент синдрома считать абсолютным показанием для проведения декомпрессионной лапаростомии, ввиду необратимости процесса. Показания к выполнению декомпрессионной лапаростомии, необходимость проведения симультанной биопсии, возможность первичного удаления опухоли, а также сроки и риски проведения данных оперативных вмешательств определять в рамках междисциплинарного взаимодействия.
6. В качестве пластического компонента для проведения декомпрессионной лапаростомии может быть использован любой устойчивый к инфекции и гистологически инертный нерассасывающийся пластинчатый материал – эндопротез полимерный. Фиксацию материала также осуществлять нерассасывающимся хирургическим шовным материалом.
7. При отсутствии необходимости проникновения в брюшную полость, по возможности сохранять целостность париетальной брюшины при выполнении декомпрессии и фиксировать пластический материал к краям мышечно-апоневротической раны непосредственно над ней.
8. Ушивание лапаротомной раны по завершении декомпрессии выполнять под контролем интраабдоминального давления, параметров вентиляции и сердечно-сосудистой деятельности.
9. В послеоперационном периоде при развитии подкожной гематомы после установки пластины необходимо провести эвакуацию/дренирование гематомы, во избежание ее нагноения.
10. При нагноении раны после проведения декомпрессионной лапаростомии, необходимо проведение ревизионного оперативного вмешательства с удалением пластины, санацией гнойных очагов, иссечением краев раны. При необходимости допустимо вшивание пластины большего размера.
11. В случае некроза участка отсепарированного кожно-жирового лоскута над пластиной, допустимо консервативное ведение раны «под струпом» при условии отсутствия развития гнойного процесса. Консервативное ведение возможно осуществлять до

определяемого протоколом срока проведения оперативного вмешательства по поводу основного заболевания или до окончания лечения основного заболевания.

12. При прогрессировании абдоминального компартмент синдрома после проведения декомпрессионной лапаростомии, показано проведение повторной декомпрессии с вшиванием пластины большего размера.
13. Удаление пластины может быть выполнено одномоментно с удалением опухоли, в сроки, определяемые протоколом лечения. При отсутствии необходимости удаления опухоли, пластический материал можно не удалять.
14. В случае, если на этапах лечения отмечался некроз участка кожно-жирового лоскута и проводилось консервативное ведение раны «под струпом», во избежание формирования грубых рубцов передней брюшной стенки в дальнейшем, даже при отсутствии показаний к удалению опухоли во время или после завершения лечения основного заболевания, необходимо выполнить удаление пластины с одномоментной пластикой передней брюшной стенки местными тканями.
15. Реконструкцию передней брюшной стенки после удаления пластического материала, по возможности, выполнять собственными тканями, последовательно сопоставляя одноименные слои.
16. Катамнез пациента осуществляется в сроки и в объеме, определенными протоколом лечения основного заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	Да/нет
2	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические/костного мозга (исключение составляют дети первых 3 мес. с локализованным образованием в области надпочечника)	Да/нет
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и зоны первичного опухолевого очага	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
4	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага и/или компьютерная томография зоны первичного опухолевого очага	Да/нет
5	Выполнено молекулярно-генетическое исследование (исключение составляют дети первых 3 мес. с локализованным образованием в области надпочечника)	Да/нет
6	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	Да/нет
7	Выполнено ли обследование для исключения/подтверждения метастатического распространения опухоли - радиоизотопная диагностика с ¹²³ -йод-метайодбензилгуанидином или сцинтиграфия с технецием или ПЭТ/КТ с ФДГ	Да/нет
8	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из четырех точек (исключение составляют дети первых 3 мес. с локализованным образованием в области надпочечника)	Да/нет
9	Выполнена установка центрального венозного катетера пациенту требующего проведения полихимиотерапии	Да/нет
10	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	Да/нет
11	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
12	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	Да/нет

Список литературы

1. Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach // *Drugs*. Adis International Ltd, 2000. Vol. 59, № 6. P. 1261–1277.
2. Berthold F., Simon T. Clinical presentation // *Neuroblastoma*. 2005. P. 63–86.
3. Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma // *Nature Reviews Cancer*. 2003. Vol. 3, № 3. P. 203–216.
4. Narod S.A., Lenoir G.M., Stiller C. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer // *Br. J. Cancer*. 1991. Vol. 63, № 6. P. 993–999.
5. Ambros P.F. et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee // *British Journal of Cancer*. 2009. Vol. 100, № 9. P. 1471–1482.
6. J.G. G. et al. Infant cancer in the U.S.: Histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992 // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997. Vol. 19, № 5. P. 428–432.
7. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980–2014) Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2015. 118 p.
8. Tulla M. et al. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors // *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics, 2015. Vol. 136, № 3. P. e623–e632.
9. Brodeur G.M. et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* 1988. Vol. 6, № 12. P. 1874–1881.
10. Monclair T. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 2. P. 298–303.
11. Brisse H.J. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project // *Radiology*. 2011. Vol. 261, № 1. P. 243–257.
12. Brodeur G.M. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment // *J. Clin. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 1993. Vol. 11, № 8. P. 1466–1477.
13. Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator [Electronic resource]. 2004. URL: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed: 12.12.2019).
14. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ.

- Практическая медицина, 2012. 684 p.
15. Варфоломеева С.Р. Нейробластома // Педиатрия. Национальное руководство в 2 томах. Под редакцией А.А. Баранова. 2009.
 16. Wolmer-Solberg N. et al. Frequent detection of human cytomegalovirus in neuroblastoma: A novel therapeutic target? // *Int. J. Cancer*. 2013. Vol. 133, № 10. P. 2351–2361.
 17. Nissim I. et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: Mechanism and prevention // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, № 15. P. 7824–7831.
 18. Xia J. et al. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: Systemic review and meta-analysis // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. - Med. Sci*. 2017. Vol. 37, № 5. P. 649–660.
 19. Piccardo A. et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 57, № 1. P. 29–39.
 20. Shimada H. et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 9. P. 2451–2461.
 21. Madabhavi I. et al. A study of the use of peripherally inserted central catheters in cancer patients: A single-center experience // *J. Vasc. Nurs. Mosby Inc.*, 2018. Vol. 36, № 3. P. 149–156.
 22. Rykov M.Y. et al. Peripherally inserted central catheters in the treatment of children with cancer: Results of a multicenter study // *J. Vasc. Access. SAGE Publications Ltd*, 2018. Vol. 19, № 4. P. 378–381.
 23. van den Bosch C.H. et al. Incidence, severity and outcome of central line related complications in pediatric oncology patients; A single center study // *J. Pediatr. Surg. W.B. Saunders*, 2019. Vol. 54, № 9. P. 1894–1900.
 24. Whittle S.B., Williamson K.C., Russell H. V. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma // *Pediatr. Hematol. Oncol. Taylor and Francis Ltd*, 2017. Vol. 34, № 5. P. 331–342.
 25. Devrim I. et al. A single center's experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: The port removal decision and its outcomes // *Pediatr. Hematol. Oncol. Informa Healthcare*, 2014. Vol. 31, № 5. P. 435–441.
 26. Berthold F. et al. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015 // *Pediatr. Drugs. Springer International Publishing*, 2017. Vol. 19, № 6. P. 577–593.
 27. Gupta M., Dhasmana A. Radiation Therapy in Metastatic Neuroblastoma // *Nuclear*

- Medicine Physics. IntechOpen, 2019.
28. Boztug K. et al. Successful treatment of MYCN amplified, progressive stage 4S neuroblastoma in a neonate with hepatic artery embolization in addition to multimodality treatment // *Pediatr. Blood Cancer*. 2006. Vol. 46, № 2. P. 253–257.
 29. McGahren E.D., Rodgers B.M., Waldron P.E. Successful management of stage 4S neuroblastoma and severe hepatomegaly using absorbable mesh in an infant. // *J. Pediatr. Surg*. 1998. Vol. 33, № 10. P. 1554–1557.
 30. Roberts S. et al. Unique management of stage 4S neuroblastoma complicated by massive hepatomegaly: Case report and review of the literature // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2002. Vol. 24, № 2. P. 142–144.
 31. Reynolds C.P. et al. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma // *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd, 2003. Vol. 197, № 1–2. P. 185–192.
 32. Курникова Е.Е. et al. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 28–39.
 33. Ladenstein R. et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 4. P. 500–514.
 34. Berthold F. et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: A randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2005. Vol. 6, № 9. P. 649–658.
 35. Granger M. et al. Myeloablative busulfan/melphalan (BuMel) consolidation following induction chemotherapy for patients with high-risk neuroblastoma: A Children's Oncology Group (COG) study. // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2016. Vol. 34, № 15_suppl. P. 10528–10528.
 36. Proust-Houdemont S. et al. Busulfan-melphalan in high-risk neuroblastoma: The 30-year experience of a single institution // *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group, 2016. Vol. 51, № 8. P. 1076–1081.
 37. Matthay K.K. et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's

- oncology group study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 7. P. 1007–1013.
38. Simon T. et al. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease // *Strahlentherapie und Onkol.* Springer, 2006. Vol. 182, № 7. P. 389–394.
 39. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472–500.
 40. Васильева Е.С., Вашура А.Ю., Литвинов Д.В. Нутритивный статус детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся на лечении в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (результаты скринингового исследования) // *Современная онкология*. 2016. Vol. 18, № 4. P. 48–52.
 41. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.
 42. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.
 43. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. BMJ, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
 44. van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
 45. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
 46. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr.* Clin Nutr, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
 47. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
 48. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
 49. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.

50. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p.
51. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
52. Солопова Г.Г. et al. Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии. *Педиатрия Онкогематология* № 10 (111) / 2015 // *Доктор.Ру*. 2015. Vol. 111, № 10. P. 14–22.
53. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.
54. Качанов Д.Ю. et al. Диспансерное наблюдение за пациентами с нейробластомой группы низкого риска (за исключением 4S стадии) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015. Vol. 2 № 1. P. 101–106.
55. Bansal D. et al. Management of Neuroblastoma: ICMR Consensus Document // *Indian J. Pediatr.* Springer India, 2017. Vol. 84, № 6. P. 446–455.
56. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010. Vol. 24, № 1. P. 65–86.
57. De Bernardi B. et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects // *Cancer Letters*. 2005. Vol. 228, № 1–2. P. 283–299.
58. Papavramidis T.S. et al. Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing // *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011. Vol. 4, № 2. P. 279–291.
59. Вагнер К.Э. Об изменении внутрибрюшного давления при различных условиях // *Врач*. Vol. 9 №12. P. 233.
60. Хрипун А.И. et al. Синдром интраабдоминальной гипертензии. История и современное состояние вопроса // *Acta Biomed. Sci*. 2010. Vol. 3. P. 374–378.
61. Fietsam R. et al. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair // *Am. Surg*. 1989. Vol. 55, № 6. P. 396–402.
62. Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration // *Ann. Surg*. 1984. Vol. 199, № 1. P. 28–30.
63. Patel A. et al. Abdominal compartment syndrome // *American Journal of Roentgenology*. 2007. Vol. 189, № 5. P. 1037–1043.

64. Гареев Р.Н. et al. Интраабдоминальная гипертензия // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Vol. 7 (4). P. 66–73.
65. Nelson R.L. The comparative clinical pharmacology and pharmacokinetics of vindesine, vincristine, and vinblastine in human patients with cancer // Med. Pediatr. Oncol. 1982. Vol. 10, № 2. P. 115–127.
66. Nelson R.L., Dyke R.W., Root M.A. Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine and vinblastine in patients with cancer // Cancer Treat. Rev. Elsevier, 1980. Vol. 7, № SUPPL. 1. P. 17–24.

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

1. Клинические онкологи:

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., член НОДГО, врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., проф., исполнительный директор НОДГО, Заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., член НОДГО, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, зам. директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

2. Трансплантационная группа:

Казанцев Илья Викторович, член НОДГО, врач-детский онколог ОТКМ для детей №2 НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой, ассистент кафедры ГТТ ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

Хисматулина Римма Данияловна – член НОДГО, врач отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

3. Врачи-реаниматологи

Хамин Игорь Геннадьевич, к.м.н., член НОДГО, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Крюков Иван Александрович, член НОДГО, врач - анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

4. Лучевые терапевты:

Нечеснюк Алексей Владимирович, д.м.н., член НОДГО, зав. отделением лучевой терапии
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Усычкина Анастасия Юрьевна, член НОДГО, врач-детский онколог отделения лучевой
терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

5. Хирургическая группа:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., член НОДГО, врач-детский хирург отделения
онкологии и детской хирургии, руководитель торако-абдоминальной группы ФГБУ НМИЦ
ДГОИ им. Д. Рогачева

Андреев Евгений Сергеевич, член НОДГО, врач-детский хирург отделения онкологии и
детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Талыпов Сергей Риммович, член НОДГО, врач-детский хирург отделения онкологии и
детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Озеров Сергей Сергеевич, член НОДГО, врач-детский хирург отделения онкологии и
детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

6. Группа визуализации:

Терещенко Галина Викторовна, к.м.н., член НОДГО, зав. рентгенологическим отделением
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Терновая Екатерина Сергеевна, член НОДГО, врач-рентгенолог рентгенологического
отделения ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

7. ПЭТ и радиоизотопные методы исследования:

Ликарь Юрий Николаевич, д.м.н., член НОДГО, зав. отделением ПЭТ и радионуклидной
диагностики ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

8. Лаборатория молекулярной генетики

Друй Александр Евгеньевич, к.м.н., член НОДГО, старший научный сотрудник
лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

9. Лаборатория патологической анатомии

Коновалов Дмитрий Михайлович, к.м.н., член НОДГО, зав. отделением патологической
анатомии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Рощин Виталий Юрьевич, член НОДГО, врач отделения патологической анатомии ФГБУ
НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-детские гематологи;
- врачи-детские онкологи;
- детские хирурги;
- лучевые терапевты;
- педиатры;
- детские реаниматологи.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств: поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3.

Поиск в электронных базах данных.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных PubMed и MEDLINE.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных исследований и метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1–А2.3).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни достоверности доказательств и уровни убедительности рекомендаций в соответствии рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н).

Таблица А2.1. 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 А2.2. 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 А2.3. 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)

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) в 2018 и 2020 гг.

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

Приложение А3.1. Курсы химиотерапии, применяемые для лечения нейробластомы

Курс N4 [13,26]

Стандартный расчет доз препаратов:

- Винкристин** 0,75 мг/м² в/в струйно, дни 1, 3, 5.
- Доксорубицин** 15 мг/м² в/в за 30 мин, дни 1, 3, 5.
- Циклофосфамид** 300 мг/м² в/в за 30 мин, дни 1–7.
- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 2000 мл/м², дни 1–7;
 - месна** 60 мг/м² × 3 раза в/в струйно 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–7;
 - противорвотные препараты.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

- Винкристин** 0,025 мг/кг/сут в/в струйно, дни 1, 3, 5.
- Доксорубицин** 0,5 мг/кг/сут в/в за 30 мин, дни 1, 3 и 5.
- Циклофосфамид** 10 мг/кг /сут в/в за 30 мин, дни 1–7.
- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 50 мл/кг /сут, дни 1–7;
 - месна** 2 мг/кг/сут 3 раза в/в струйно 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–7;
 - противорвотные препараты в возрастных дозировках.

Интервал между курсами составляет 21 день.

Курс N5 [13,26]

Стандартный расчет доз препаратов:

- Винкристин** 1,5 мг/м² в/в капельно за 1 час, день 1 [65,66].
- Цисплатин** 40 мг/м² в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.
- Этопозид **100 мг/м² в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–6;
 - маннитол 40 мг/м² каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
 - противорвотные препараты.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

- Винкристин** 0,05 мг/кг в/в капельно за 1 ч, день 1 [65,66].
- Цисплатин** 1,3 мг/кг в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.
- Этопозид** 4,2 мг/кг в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.
- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–6;
 - маннитол** 40 мг/м² каждые 6 ч, в/в медленно, дни 1–5;
 - противорвотные препараты.

Курс №6

Стандартный расчет доз препаратов:

- Винкристин** 1,5 мг/м² в/в капельно за 1 ч, дни 1, 8.
- Дакарбазин** 200 мг/м² в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.
- Ифосфамид** 1500 мг/м² в/в капельно 20-часовой инфузией, дни 1–5.
- Доксорубин** 30 мг/м² в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.
- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–8;
 - месна** 900 мг/м² в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
 - противорвотные препараты.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

- Винкристин** 0,05 мг/кг в/в капельно за 1 час, дни 1, 8.
- Дакарбазин** 6,7 мг/кг в/в капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5.
- Ифосфамид** 50 мг/кг в/в капельно 20-часовой инфузией, дни 1–5.
- Доксорубин** 1 мг/кг в/в капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.
- Сопроводительная терапия:
 - инфузионная терапия 3000 мл/м², дни 1–8;
 - месна** 30 мг/кг в/в 24-часовой инфузией, дни 1–7;
 - противорвотные препараты.

Курс N7

Стандартный расчет доз препаратов:

- Циклофосфамид** 150 мг/м² в/в 1-часовой инфузией или per os, дни 1–8.
- Сопроводительная терапия:
 - месна** 30 мг/м² × 3 раза в/в струйно или per os в 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–8;
 - противорвотные препараты.

Расчет доз препаратов для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг):

- Циклофосфамид** 5 мг/кг в/в 1-часовой инфузией или per os, дни 1–8.
- Сопроводительная терапия:
 - месна** 1 мг/кг × 3 раза в/в струйно или per os в 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–8;
 - противорвотные препараты.

Модификация доз препаратов

У пациентов с нарушением функции почек (гидронефроз, острая почечная недостаточность в анамнезе, тубулоинтерстициальные нарушения) целесообразно рассмотреть вопрос об исключении нефротоксичных цитостатических препаратов (цисплатин** и ифосфамид**) и их замене на эквитоксичные дозы карбоплатина** и циклофосфамида**.

В курсе N5 цисплатин** заменяется на карбоплатин** в дозе 100 мг/м² в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

Расчет доз карбоплатина у новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг): 3,3 мг/кг в/в капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4.

В курсе N6 ифосфамид** заменяется на циклофосфамид** в дозе 375 в/в капельно за 1 час, дни 1–5.

Расчет доз циклофосфамида** у новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с массой тела < 10 кг): 12,5 мг/кг в/в капельно за 1 час, дни 1–5.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рис. Б1. Алгоритм проведения первичной радиоизотопной диагностики у пациента с подозрением на нейрогенную опухоль.

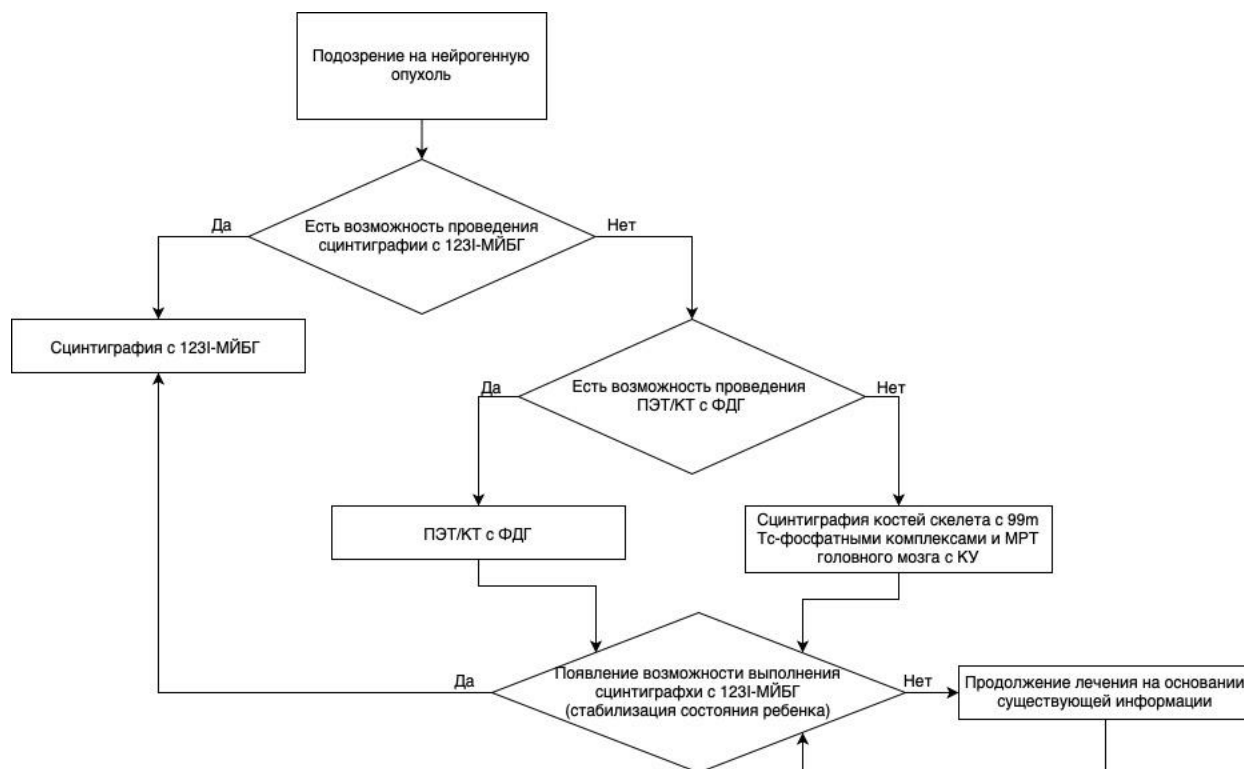


Рис. Б2. Алгоритм терапии пациентов группы наблюдения.

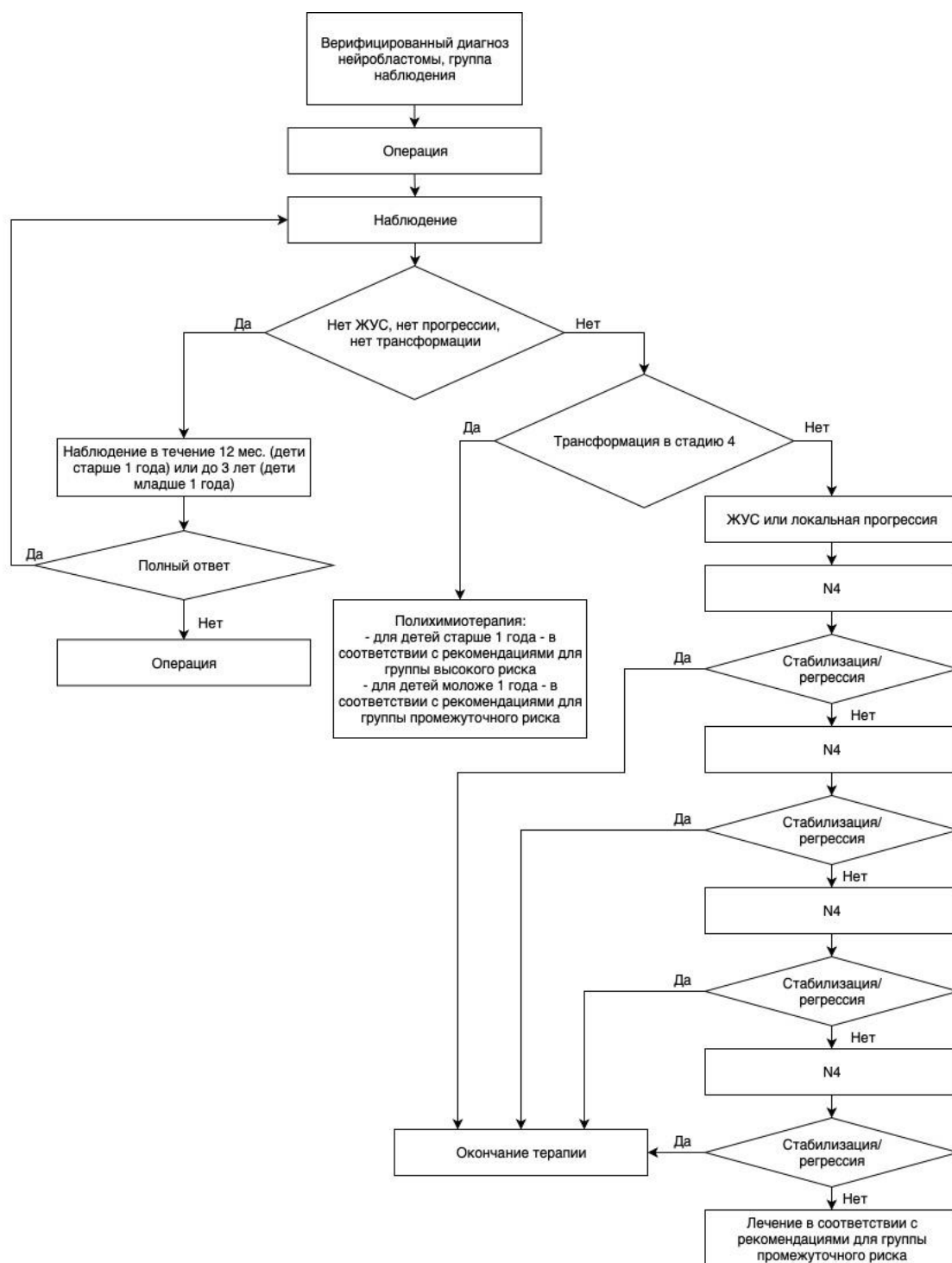


Рис. Б3. Алгоритм терапии пациентов группы промежуточного риска.

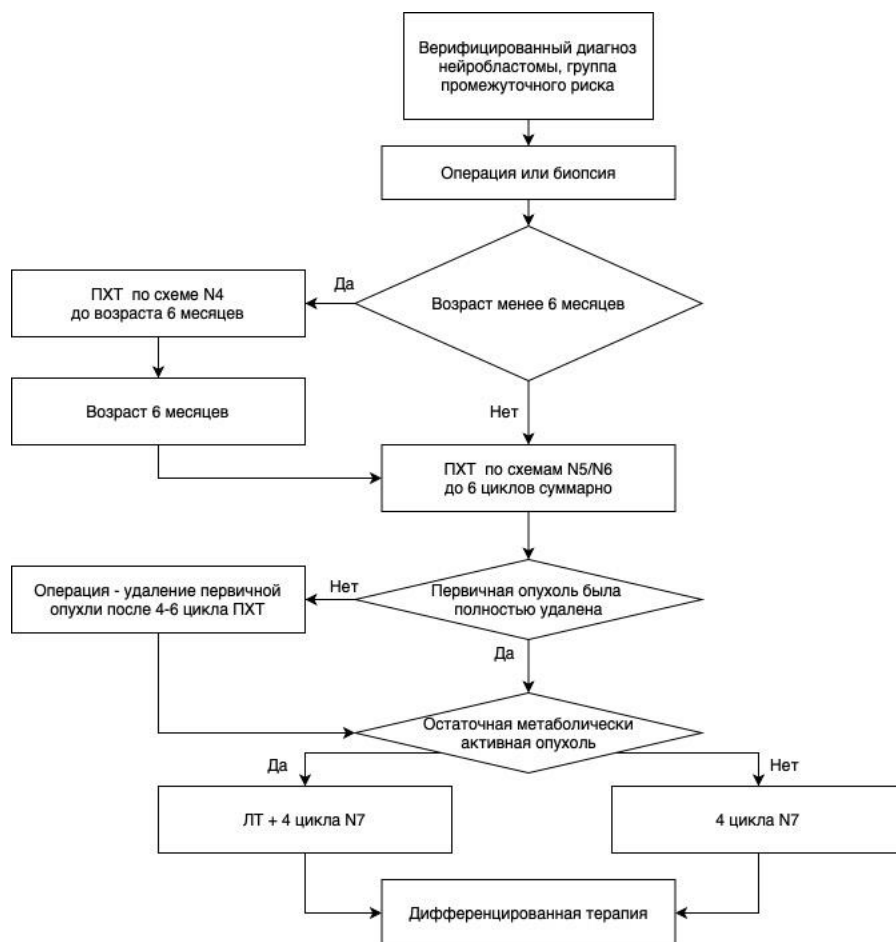
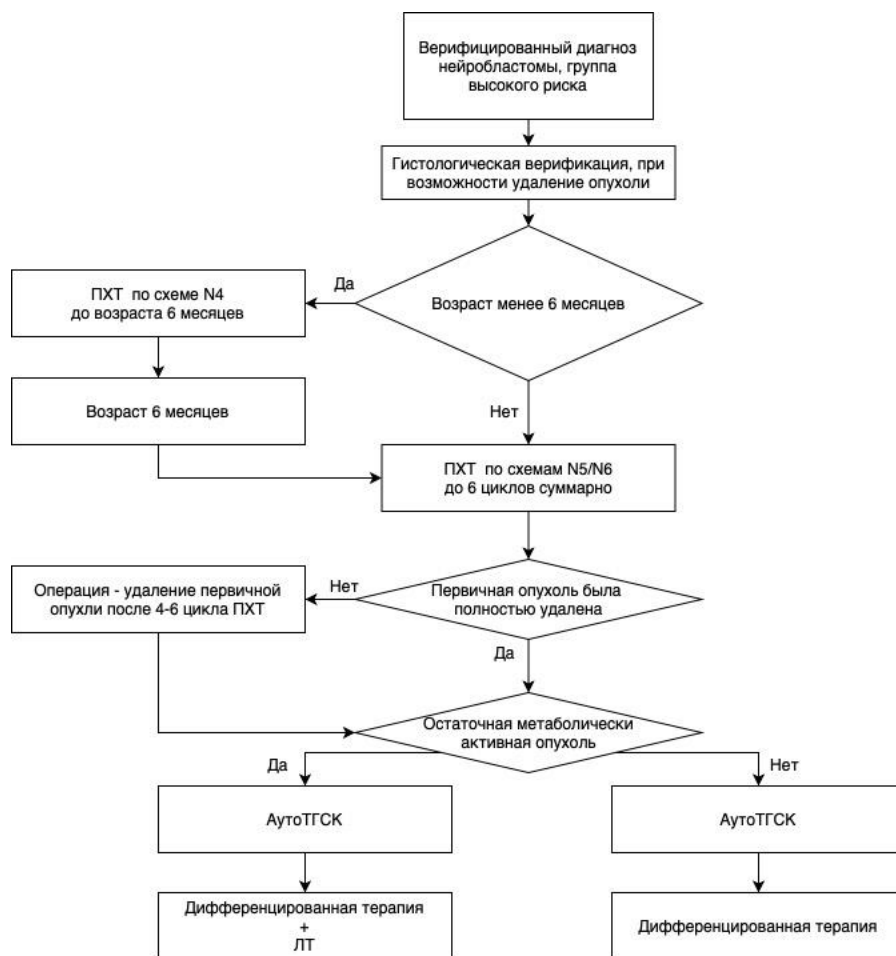


Рис. Б4. Алгоритм терапии пациентов группы высокого риска.



Приложение В. Информация для пациента

Нейробластома является одним из видов злокачественных опухолей и встречается преимущественно у детей раннего возраста. Она возникает из измененных незрелых клеток симпатической нервной системы.

Нейробластома преимущественно встречается в раннем детском возрасте, являясь самой распространенной солидной опухолью у младенцев в возрастной группе до 1 года, где примерно каждый пятый диагноз из всех диагностированных случаев онкологических заболеваний приходится на этот вид рака.

Нейробластома может появиться везде, где есть нервные ткани симпатической нервной системы. Чаще всего она вырастает в мозговом слое надпочечников и в области нервных сплетений по обеим сторонам от позвоночного столба по ходу симпатического ствола. Если нейробластома возникла в симпатическом стволе, то опухоль может появиться в любом участке вдоль позвоночника — в области живота, таза, груди и шеи. Наиболее часто (примерно в 70 % всех случаев) опухоль находится в области живота (например, в забрюшинном пространстве) — около половины таких опухолей локализуется в надпочечниках. Примерно одна пятая часть нейробластом выявляется в области груди и шеи.

В начале заболевания у многих детей с нейробластомой может не быть никаких симптомов. Опухоль у них находят случайно, например, при обычном осмотре у детского врача. Как правило, жалобы появляются тогда, когда опухоль достигает больших размеров (при локализации в забрюшинном пространстве, могут появиться жалобы на боли в животе, в средостении — на кашель и одышку) или появляются отдаленные метастазы (боли в ногах, слабость, снижение аппетита, повышение температуры, изменение в анализах крови — анемия и другие). Нейробластома может протекать под маской других заболеваний (ОРВИ, бронхит, кишечная инфекция). Поэтому, иногда по клиническим данным очень сложно заподозрить нейробластому.

При подозрении на нейробластому, ребенка должен обязательно проконсультировать детский онколог/гематолог и назначить углубленное обследование. Основные методы обследования включают выполнение УЗИ, КТ или МРТ грудной клетки и брюшной полости, костномозговые пункции, оценку уровня онкомаркеров (НСЕ, ферритин, ЛДГ). Важным диагностическим методом при нейробластоме является радиоизотопная диагностика — сцинтиграфия с ^{123}I - МЙБГ.

Гистологическое исследование для подтверждения диагноза — нейробластома, можно провести после выполнения хирургического вмешательства (удаление опухоли или

биопсия). При этом виде исследования изымается кусочек ткани. Биопсия осуществляется путем проведения операции под общим наркозом, при которой часть опухоли (первичной или, в ряде случаев, ее метастазов) берется через небольшой разрез.

После гистологического подтверждения диагноза – нейробластома, будет проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления неблагоприятных генетических маркеров опухоли.

После получения всех результатов обследования, будет установлена стадия заболевания и группа риска и определен план ведения ребенка. Тактика лечения зависит от группы риска. Группа риска определяется возрастом, характеристиками опухоли (гистология и генетика) и стадией (степень распространения заболевания). В настоящее время выделяют три группы риска: группа низкого риска (наблюдения), группы промежуточного и высокого риска.

В группе наблюдения, врач может ограничиться проведением только хирургического вмешательства и проведение химиотерапии может понадобиться только при наличии состояний угрожающих жизни ребенка (массивном метастатическом поражении печени, распространении опухоли в канал спинного мозга).

Пациенты группы промежуточного и высокого риска получают интенсивную терапию, которая включает в себя проведение курсов химиотерапии, оперативное лечение, лучевую терапию, а для пациентов высокой группы риска высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК.

Наряду с введением химиопрепаратов, врач назначит ребенку сопроводительное лечение – антибиотики, лекарства повышают уровень лейкоцитов в крови, противорвотные средства, компоненты крови. Все это необходимо для уменьшения и устранения побочных действий химиопрепаратов.

После окончания специфической терапии ребенок пройдет полное обследование, назначенное для оценки ответа опухоли на проведенную терапию. В дальнейшем будет назначен план динамического наблюдения и обследования.

Приложение Г1. Оценка нутритивного статуса

Таб. Г1.1. Критерии оценки белково-энергетической недостаточности.

Антропометрические показатели	Нутритивный статус		
	Тяжелая нутритивная недостаточность	Умеренная нутритивная недостаточность	Нормальный нутритивный статус
Вес (на возраст), перцентиль	<5	5-15	16-84
Рост (на возраст), перцентиль	<5	5-15	16-84
ИМТ, перцентиль	<5	5-15	16-84
ОМП, перцентиль	<5	5-10	>10

Примечания. ИМТ – индекс массы тела, ОМП – окружность мышц плеча.

ИМТ и ОМП являются ключевыми антропометрическими показателями, в случае низких значений одного из них нутритивный статус оценивается как нутритивная недостаточность. При значении одного из них менее 5 перцентиля, а другого более 15 нутритивный статус обозначается как умеренная нутритивная недостаточность, в остальных случаях – как тяжелая нутритивная недостаточность.

Таб. Г1.2. Определение наличия клинических факторов нутритивного риска

Нутритивный риск	Критерии
Высокий	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нарушения аппетита (снижение, инверсия вкуса) – текущие или потенциально возможные в течение 1 недели на фоне проводимой терапии основного заболевания 2. Потребление менее половины от необходимого рациона 3. Нарушения функции ЖКТ – текущие или потенциально возможные в течение 1 недели на фоне проводимой терапии основного заболевания 4. Потеря более 2% массы тела за неделю или более 5% за месяц.

	5. Опухоли, локализованные забрюшинно, в брюшной полости, области малого таза 6. Возраст до 2 лет
Низкий	Все, кроме критериев высокого риска

Таб. Г1.3. Потребность в аминокислотах у стабильных пациентов при проведении ПП

Недоношенные младенцы	1,5-4 г/кг/сут
Доношенные младенцы	1,5-3 г/кг/сут
2 мес – 3 г	1,5-2,5 г/кг/сут
3 - 18	1,5 -2 г/кг/сут

Таб. Г1.4. Энергетические потребности у стабильных пациентов при парентеральном питании

Диапазон возраста	Ккал/кг веса тела/день
Недоношенные	110-120
Младенцы 0-1 год	90-100
Дети 1-7 лет	75-90
Дети 7-12 лет	60-75
Дети 12-18 лет	30-60