

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «13»июля 2016 года
Протокол №7

**Клинический протокол диагностики и лечения
РЕТИНОБЛАСТОМЫ у ДЕТЕЙ**

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	7
Показания для госпитализации	10
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	10
Диагностика и лечение на стационарном уровне - хирургическое лечение	11
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	33
Сокращения, используемые в протоколе	33
Список разработчиков протокола	35
Конфликта интересов	35
Список рецензентов	35
Список использованной литературы	35

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 69.2	Злокачественное новообразование сетчатки	14.22	Деструкция хориоретинального повреждения путем криотерапии
		14.24	Лазерный барраж сетчатки
		14.34	Лазерная коагуляция сетчатки
		14.54	Устранение отслойки сетчатки с помощью лазерной фотокоагуляции
		16.41	Энуклеация глазного яблока с синхронным введением имплантата в теоновую капсулу с прикреплением мышц
		16.51	Эвисцерация глазницы с удалением прилегающих структур

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, детские онкологи, радиологи, офтальмологи, врачи скорой медицинской помощи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение: Ретинобластома — внутриглазная злокачественная опухоль детства, нейроэпителиального происхождения.

Примечание*: Встречается до 5 лет с частотой от 1:14 000 до 1:20 000, большинство ретинобластом диагностируется до 5 лет. Редко встречается старше 5 лет, в основном это доброкачественные опухоли – ретиноцитомы. 60% унилатеральная, 40% билатеральная. Заболеваемость при одностороннем поражении 2,5 года, при двустороннем 1 год. 10% детей с ретинобластомой имеют семейный анамнез. 50% детей имеют наследственный тип передачи.

8. Классификация:

Классификация ретинобластомы по TNM(7-й пересмотр 2010 года AJCC/UICC American Joint Committee on Cancer/ Union for international cancer control)

Клиническая классификация по TNM		Патологическая классификация по TNM	
Первичная опухоль (T)		Первичная опухоль (pT)	
cTx	Невозможно оценить первичную опухоль	pTx	Невозможно оценить первичную опухоль
cT0	Нет доказательства первичной опухоли	pT0	Нет доказательства первичной опухоли
cT1	Опухоль занимает не более 2/3 объема глазного яблока, но нет метастазов в стекловидном теле или субретинальной зоне	pT1	Опухоль ограничена глазным яблоком, нет инвазии в зрительный нерв или хориоидею
cT1a	Размер опухоли не более 3 мм в наибольшем измерении или локализована не ближе чем на 1,5мм к диску зрительного нерва		
cT1b	Один из размеров опухоли более 3 мм в наибольшем измерении или локализована не ближе чем на 1,5 мм к диску зрительного нерва. Нет отслойки сетчатки или нет субретинальной жидкости на расстоянии 5 мм от основания опухоли		
cT1c	Один из размеров опухоли более 3 мм в наибольшем измерении или локализована не ближе чем на 1,5мм к диску зрительного нерва. Есть отслойка сетчатки или есть субретинальная жидкость на расстоянии 5 мм от основания опухоли		
cT2	Опухоль занимает более 2/3 от объема глазного яблока, с метастазами в стекловидное тело или субретинальную зону. Возможна отслойка сетчатки		Опухоль с минимальной инвазией в зрительный нерв и/или в хориоидею
cT2a	Фокальное витреальное или субретинальное распространение мелких агрегатов опухоли, но нет больших глыб или «снежного кома» опухолевых клеток	pT2a	Опухоль неглубоко проникает в начало зрительного нерва, но не распространяется за решетчатую пластину, или опухоль показывает фокальную хориоидальную инвазию
cT2b	Массивное витреальное или субретинальное распространение диффузных агрегатов опухоли, но нет больших глыб или «снежного кома» опухолевых клеток	pT2b	Опухоль неглубоко проникает в начало зрительного нерва, но не распространяется за решетчатую пластину и опухоль показывает фокальную хориоидальную инвазию
cT3	Тяжелое интраокулярное заболевание	pT3	Опухоль со значительной

			инвазией в зрительный нерв и/ или хориоидею
cT3a	Опухоль занимает более 2/3 глаза	pT3a	Опухоль проникает в зрительный нерв за решетчатую пластину, но не проникает в линию хирургической резекции, или опухоль показывает массивную инвазию в хориоидею
cT3b	Имеется один или более осложнений, которые включают опухоль ассоциированную неоваскулярную или закрытоугольную глаукому, опухоль распространяется в передний сегмент, кровоизлияние в переднюю камеру глаза, кровотечение в стекловидном теле или воспаление орбитальной клетчатки	pT3b	Опухоль проникает в зрительный нерв за решетчатую пластину, но не проникает в линию хирургической резекции и опухоль показывает массивную инвазию в хориоидею
cT4	Экстраокулярное заболевание обнаруживающийся при визуальной диагностике	pT4	Опухоль проникает в зрительный нерв до края хирургической резекции или экстраокулярное распространение в другом месте
cT4a	Инвазия в зрительный нерв	pT4a	Опухоль проникает в зрительный нерв до линии резекции, но нет экстраокулярного распространения
cT4b	Инвазия в орбиту	pT4b	Опухоль проникает в зрительный нерв до линии резекции и есть экстраокулярное распространения
cT4c	Интракраниальное распространение до хиазмы		-
cT4d	Интракраниальное распространение за хиазму		-
	Региональные лимфоузлы (N)		Региональные лимфоузлы (pN)
cNx	Региональные лимфоузлы не могут быть оценены	pNx	Региональные лимфоузлы не могут быть оценены
cN0	Нет метастазов в региональные лимфоузлы	pN0	Нет метастазов в региональные лимфоузлы
cN1	Есть метастазы в региональные лимфоузлы (околоушные, цервикальные, подчелюстные)	pN1	Есть метастазы в региональные лимфоузлы (околоушные, цервикальные)
cN2	Метастазы в отдаленные лимфоузлы	pN2	Метастазы в отдаленные лимфоузлы
	Отдаленные метастазы (M)		Отдаленные метастазы (M)
cMx	Наличие отдаленных метастазов невозможно	pMx	Наличие отдаленных

	оценить		метастазов невозможно оценить
cM0	Нет отдаленных метастазов	pM0	Нет отдаленных метастазов
cM1	Системные метастазы	pM1	Метастазы за пределы ЦНС
cM1a	Одиночное поражение, кроме ЦНС	pM1a	Одиночное поражение
cM1b	Множественное поражение, кроме ЦНС	pM1b	Множественное поражение
cM1c	Поражение прехиазмальной области	pM1c	Метастазы в ЦНС
cM1d	Поражение постхиазмальной области	pM1d	Ограниченное поражение ЦНС без лептоменингеального и цереброспинального вовлечения
cM1e	Лептоменингеальное или цереброспинальное поражение	pM1e	Лептоменингеальное или цереброспинальное поражение

Международная классификация ретинобластомы (ICRB) и международная система классификации ретинобластомы по стадиям(IRSS)

IRSS стадия/ ICRB группы	описание	Рекомендаций в лечении
Стадия 0	Интраокулярное заболевание, пациенты лечатся консервативно	
Группа А	Ретинобластома $\leq 3\text{mm}$	Фокальная терапия
Группа В	Ретинобластома $>3\text{mm}$ или Локализация в макуле ($\leq 3\text{mm}$ до ямочки) или Юкстапупиллярная локализация ($\leq 1,5\text{mm}$ до диска) Дополнительная жидкость над ретиной ($\leq 3\text{mm}$ от края)	Фокальная терапия или фокальная терапия и химиоредукция
Группа С С1 С2 С3	Ретинобластома с Субретинальным обсеменением $\leq 3\text{mm}$ от опухоли С2 обсеменение в стекловидное тело $\leq 3\text{mm}$ от опухоли С3 Оба варианта	фокальная терапия и химиоредукция
Группа D D1 D2 D3	ретинобластома с D1 Субретинальным обсеменением $>3\text{mm}$ от опухоли D2 обсеменение в стекловидное тело $>3\text{mm}$ от опухоли D3 Оба варианта	фокальная терапия и химиоредукция Или энуклеация
Группа Е	Экстенсивная (обширная) ретинобластома Занимает более 50% глазного яблока Неоваскулизирующая глаукома Помутнение стекловидного тела или субретинального пространства из-за геморрагии в переднюю камеру или Инвазия в постламинарный зрительный нерв, хориоидею ($>2\text{mm}$), склеру, орбиту или переднюю камеру Более одного признака, описанного в группе Е	Энуклеация – стадия I

Стадия I	Глаз энуклеирован, опухоль гистологически полностью удалена	
No	В зрительном нерве не найдены опухолевые клетки	нет
N1	Пре- или интраламинарная инвазия	нет
N2	Ретроламинарная инвазия, края чистые от опухолевых клеток	6 x XT
Co	Хориоиодея негативная	нет
C1	Небольшая инвазия хориоидеи	нет
C2	Массивная инвазия хориоидеи	3 x XT
S0	Нет вовлечения склеры	6 x XT
S1	Микроскопическое распространение в склеру	
Стадия II	Глаз энуклеирован, микроскопически остаточная опухоль	
N3	По краям резекции субарахноидальная инвазия	6 x XT + ЛТ орбит
S2	микроскопическое распространение через склеру в орбиту	6 x XT + ЛТ орбит
Стадия III	Региональное распространение	
a	Явное/видимое поражение орбиты	6 x XT + ЛТ орбит
b	Поражение околоушных или шейных лимфоузлов	6 x XT + ЛТ
Стадия IV	Метастазированное заболевание	
a	Гематогенный метастаз (без вовлечения ЦНС)	
1	Одиночное поражение	XT+ АутоТГСК+ЛТ
2	Множественное поражение	XT+ АутоТГСК +ЛТ
b	Поражение ЦНС	
1	Прехиазматическое поражение	XT+ АутоТГСК +ЛТ
2	Очаги в ЦНС	XT+ АутоТГСК +ЛТ
3	лептоменингеальное или цереброспинальное распространение	XT+ АутоТГСК +ЛТ
Трилате- ральная РБ		XT+ЛТ

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕА [1]:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Жалобы на свечение в пораженном глазе при попадании света, часто родители замечают при фотографировании ребенка со вспышкой (белый зрачковый рефлекс, лейкокория, «симптом кошачьих глаз»), сходящееся или расходящееся косоглазие, ухудшение зрения; покраснение, кровоизлияния, изменение цвета глаза, боль (не является типичным признаком). Необходимо уточнить длительность жалоб, наследственный анамнез.

Физикальное обследование: общий осмотр пациента – обратить внимание на изменения со стороны глаза (свечение при попадании света, симметричность орбит, есть ли экзофтальм, воспален ли глаз, цвет зрачка), оценка состояния внутренних органов и систем, пальпация периферических лимфоузлов – для исключения метастазов. Обязательное направление к офтальмологу для полного офтальмологического обследования.

Лабораторные исследования:

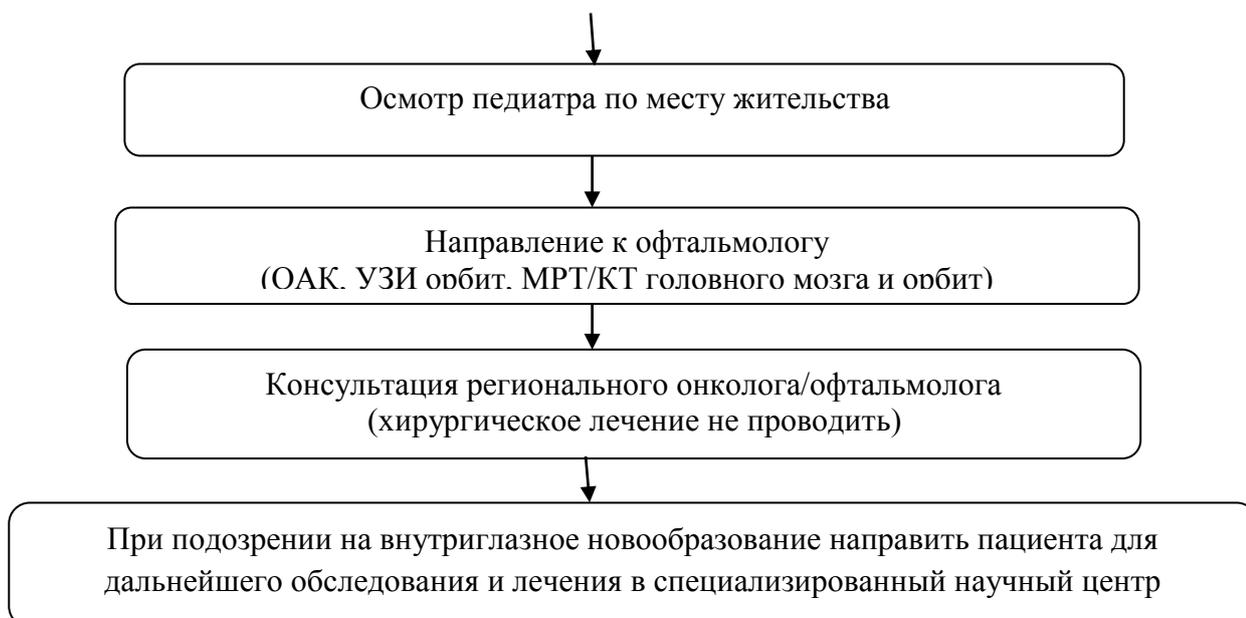
- ОАК – наличие анемии, умеренный лейкоцитоз и ускоренное СОЭ на воспаление глаза;
- Биохимический анализ крови: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза – для проведения лучевой диагностики с использованием контрастного вещества.

Инструментальные исследования;

- УЗИ орбит – наличие внутриглазного образования с кальцинатами является патогномичным признаком, отслойка сетчатки есть.
- Рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях при подозрении на воспаление легких
- МРТ головного мозга и орбит с контрастным усилением под наркозом для определения размеров образования, расположение, вовлечение зрительного нерва, наличие интракраниальных очагов. При отсутствии КТ возможно проведение КТ головного мозга и орбит, но данное обследование не дает объективную оценку состояния зрительного нерва и головного мозга.
- по показаниям КТ/МРТ других частей тела при запущенных случаях с длительным анамнезом
- офтальмоскопия с расширением зрачка под общим наркозом – является самым объективным методом оценки состояния глаза – размер опухоли, расположение, распространенность, отслойка сетчатки, состояние диска зрительного нерва.
- ретинальная камера – документирование опухолевого процесса.

2) Диагностический алгоритм:





3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения
Ретинобластома	Внутриглазное образование с наличием кальцинатов, отслойкой сетчатки, в 30% может быть двусторонней. Средний возраст 1- при двустороннем процессе, 2.5 года при одностороннем.	щелевая лампа, офтальмоскопия, фундоскопия, ретинальная камера, УЗИ	Свечение зрачка при осмотре через щелевую лампу; фундоскопия – жетовато-белая возвышенная опухоль; УЗИ орбит – внутриглазное образование, очаг обызвествления; на ретинальной камере - наличие очагов, признаки отслойки сетчатки.
Врожденная катаракта	Помутнение хрусталика, в основном у детей грудничкового возраста нет фиксации взгляда, нистагм, процесс чаще двусторонний.	щелевая лампа, офтальмоскопия, автотонометр	При осмотре на щелевой лампе видимая мутность, страбизм; повышение внутриглазного давления.
Персистирующая гиперплазия первичного стекловидного тела	Отличительным признаком является микрофтальмия, врожденный порок развития, в 10% может быть двусторонней	щелевая лампа, офтальмоскопия, фундоскопия	При осмотре через щелевую лампу – катаракта, цилиарные ворсинки, от центра перекошенные, наличие – персистирующей А. hyaloidea
Ретинопатия	Встречается у	офтальмоскопия,	Зоны ишемии, наличие

	недоношенных детей, незавершенность формирования сетчатки и сосудистой системы, основном двусторонняя.	ретиальная камера, УЗИ орбит	демаркационного гребня, отслойка сетчатки.
Болезнь Коатса	Постепенное ухудшение зрения, извилистые и расширенные сосуды при осмотре глазного дна. Гиперэхогенная масса в задней части стекловидного тела, 20% двусторонняя.	офтальмоскопия, фундоскопия, щелевая лампа, ретиальная камера	экссудат и липидные отложения в ретине, приводящие к экссудативной отслойке сетчатки. Редко – повышение внутриглазного давления

4) Тактика лечения [А,1]:

Лечение пациентов предусмотрено в рамках круглосуточного специализированного стационара.

- немедикаментозное лечение - режим и диета по тяжести состояния пациента. Учитывая возможное развитие септических осложнений на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии, режим предпочтителен палатный. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком. Чаще используется стол №11, стол №1Б, стол №5П.

- медикаментозное лечение – в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ.

Перечень основных лекарственных средств: лечение стационарное.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно ИВБДВ;

Другие виды лечения: не предусмотрено.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация офтальмолога – для установления предварительного диагноза;
- консультация регионального онколога – для направления в специализированный центр

6) Профилактические мероприятия:

- Медико-генетическая профилактика – консультация генетика при планировании беременности при наследственной форме;
- Своевременно и качественно диагностировать заболевание;
- Профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений, симптомов ВЧД – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

7) Мониторинг состояния пациента [А,1]:

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);
- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

8) Индикаторы эффективности лечения: своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [А,1]:

10.1 Показания для плановой госпитализации: проведение дальнейшего обследования и лечения пациента с подозрением на злокачественное новообразование глаза в специализированное медицинское учреждение.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: В специализированные центры нет.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:** [А,1]

При ухудшении состояния в межблочном периоде (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), паллиативные пациенты, требующие стационарной коррекции состояния необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии. При запущенных случаях, поздней диагностике, когда пациент имеет поражение ЦНС, может наблюдаться очаговая неврологическая симптоматика, таких пациентов также необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства в профильное отделение.

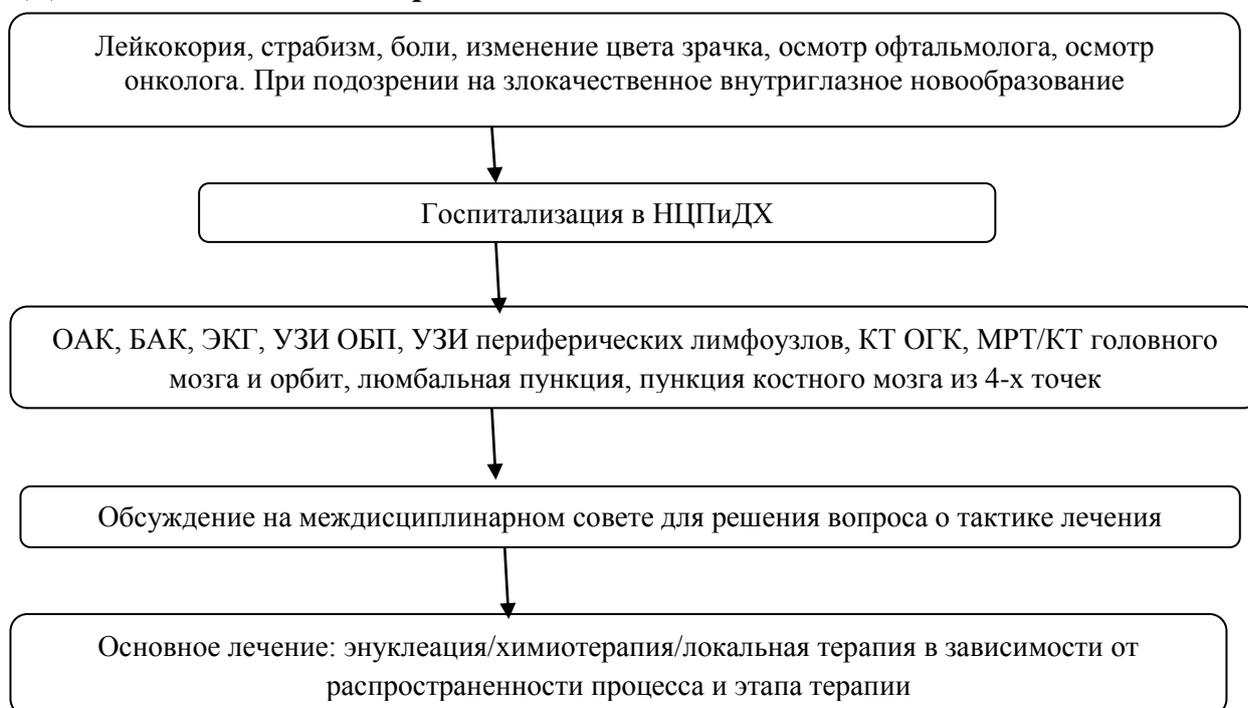
1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр, измерение температуры тела, АД, ЭКГ, определение уровня сахара.

2) **Медикаментозное лечение:** обезболивающая терапия, жаропонижающая терапия, противосудорожная терапия, инфузионная терапия при необходимости. При наличии показаний, госпитализация в стационар по месту жительства.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ** : [А,1]

12.1 **Диагностические критерии на стационарном уровне**:** смотрите пункт 9.

12.2 **Диагностический алгоритм:**



12.3 **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- ОАК – анемия, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ.
- Биохимический анализ крови – печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа.
- определение уровня онкомаркеров по показаниям: АФП, β-ХГЧ, метаболиты катехоламинов в моче, нейронспецифическая энолаза в крови для проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями детского возраста, поражающими глаза.
- УЗИ ОБП+ОМТ – для оценки состояния внутрибрюшных органов для начала терапии.
- УЗИ периферических лимфоузлов – для исключения отдаленных метастазов.
- УЗИ орбит – определение размеров опухоли, расположение, степень отслойки, оценка ответа при проведении химиотерапии.
- КТ ОГК без контраста и с контрастным усилением – для исключения метастазов в легких.
- МРТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – для определения размеров, локализации опухоли, степень отслойки сетчатки,

вовлечение оболочек глаза, мышц, вовлечение зрительного нерва, исключение трилатеральной ретинобластомы и интракраниальных метастазов.

- диагностическая люмбальная пункция – диагностика поражения ЦНС.
- Анализ спинно-мозговой жидкости–количество клеток, содержание глюкозы, белков, тумор клеток и по показаниям АФП, ХГЧ - диагностика, при необходимости дифференциальная диагностика поражения ЦНС.
- пункция костного мозга из 4-х точек – диагностика поражения костного мозга для стадирования.
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения.
- Клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукации дозы.
- офтальмоскопия под общим наркозом с расширением зрачка - оценка размера опухоли, расположения, распространенности, отслойки сетчатки, состояния диска зрительного нерва, оценка ответа на проводимую терапию.
- осмотр на ретинальной камере - документирование опухолевого процесса, оценка ответа на проводимую терапию.
- Консультация окулиста (глазное дно, острота зрения, периметрия) – оценка зрения, ответа на лечение. Гистологическое исследование – определение гистологических риск факторов для подбора риск-адаптированного лечения.
- генетическое исследование крови и опухоли – определение наследственности заболевания.
- Консультация невропатолога (неврологический статус) – судороги на фоне поражения ЦНС, подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, развитие нейропатии на фоне химиотерапии.
- Определение группы крови и резус-фактора – по приказу
- Общий анализ мочи– контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения.
- копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов.

12.4Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС
- нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии.
- ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ
- миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии.
- Определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией.
- Коагулограмма2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения.
- Иммунограмма – риск развития септических осложнения на фоне аплазии кроветворения.

- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера.
- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен перед аферезом ПГСК, невозможности установки центрального подключичного катетера.
- Гормональный статус – при поражении ЦНС.
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов.
- ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса.
- рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера.
- КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ.
- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит.
- Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии.
- Биопсия лимфоузлов, с последующей гистологической верификацией при подозрении на отдаленные метастазы.
- Бактериологические исследования (бакпосевы крови на бактериемию, на грибы, мазок зева, носа, бакпосев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) при инфекционных осложнениях
- ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений
- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений
- Бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений
- Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме.
- ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;

- ПЦР крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра I g M крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР HBV-ДНК крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- Бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- Хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;

При необходимости по показаниям помимо указанных обследований по протоколу могут потребоваться другие методы исследования.

12.5 Тактика лечения: А [1]

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксированные) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – стол №11, 15, 16, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

В зависимости от стадии заболевания применяется риск-адаптированное лечение согласно Международным рекомендациям (IRSS).

Рекомендации для лечения IRSS стадии 0

ICRB группа А: локальное лечение

ICRB группа А и В – маленькие опухоли должны лечиться только локальное. Стандартные опции для фокальной терапии включают: криотерапию, лазеркоагуляцию, транспупиллярную термотерапию и брахитерапию (смотрите локальное лечение). Офтальмолог назначает все эти виды лечения после осмотра под общей анестезией.

Пролеченный фокальным методом глаз необходимо контрольно осмотреть через 2-4 недели после лечения под общим наркозом. Можно применять данный вид терапии несколько раз и комбинировать с другими видами лечения.

Виды фокального лечения при ICRB группе А и В

Локальная терапия	требования	Локализация	Максимальная длина и толщина опухоли
Криотерапия	Смотрите локализацию	Экваториальная или периферическая опухоль без обсеменения	<2мм

		стекловидного тела	
Лазерная коагуляция	Смотрите локализацию	Заднее расположение опухоли без обсеменения стекловидного тела	<2мм
брахитерапия	Криотерапия или лазер не подходят	Любая локализация в стороне от юкстапапиллярных опухолей	<4мм
Термохимио терапия	В комбинации с химиотерапией с карбоплатином	Любая локализация, в основном центральные опухоли без обсеменения в стекловидное тело	<4мм

Химиоредукция и/или фокальное лечение при ICRB группе В, С и D:

Большие интраокулярные или макулярные ретинобластомы, которые невозможно пролечить одной фокальной терапией, рекомендуется лечить химиоредукцией в сочетании с фокальной терапией. Химиотерапия состоит из 6-курсов химиотерапии. Химиотерапию необходимо завершить преждевременно в 2 случаях: 1) если возможно достигнуть, полную ремиссию только проведением фокальной терапии, 2) если есть критерий для смены тактики (терапия спасения).

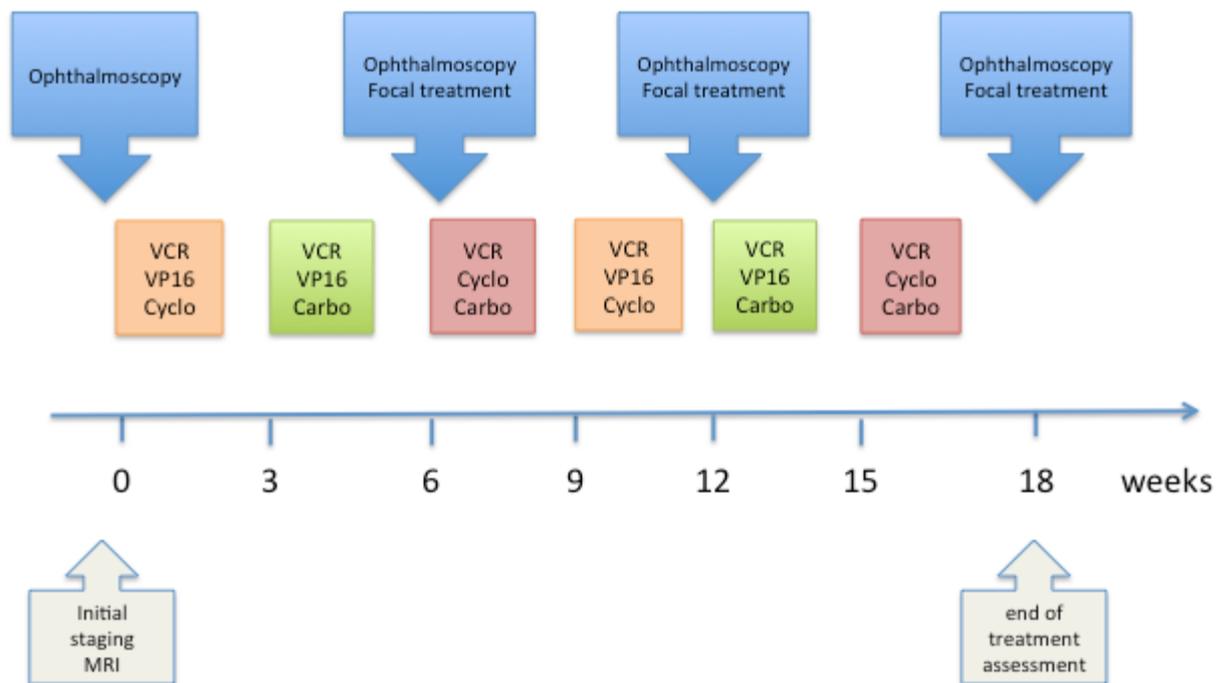
Критерий выбора терапии спасения при IRSS стадии 0:

- прогрессия (не юкстапапиллярные опухоли)
- нет ответа на локальное лечение (юкстапапиллярные опухоли)
- массивное кровоизлияние в полость стекловидного тела без абсорбции
- глаукома в результате неоваскуляризации опухоли

Проведение химиотерапии через каждые 21 день при соответствии критериям. Оценку ответа следует проводить через каждые 2 цикла, при необходимости параллельно проводить локальное лечение (См. другие виды лечения).

При ICRB группе Dc распространении опухоли в стекловидное тело показано предлечение криотерапией за 24-48 часов до химиотерапии с целью лучшей доставки химиотерапевтических агентов в полость стекловидного тела.

Химиоредукция при IRSS стадии 0:



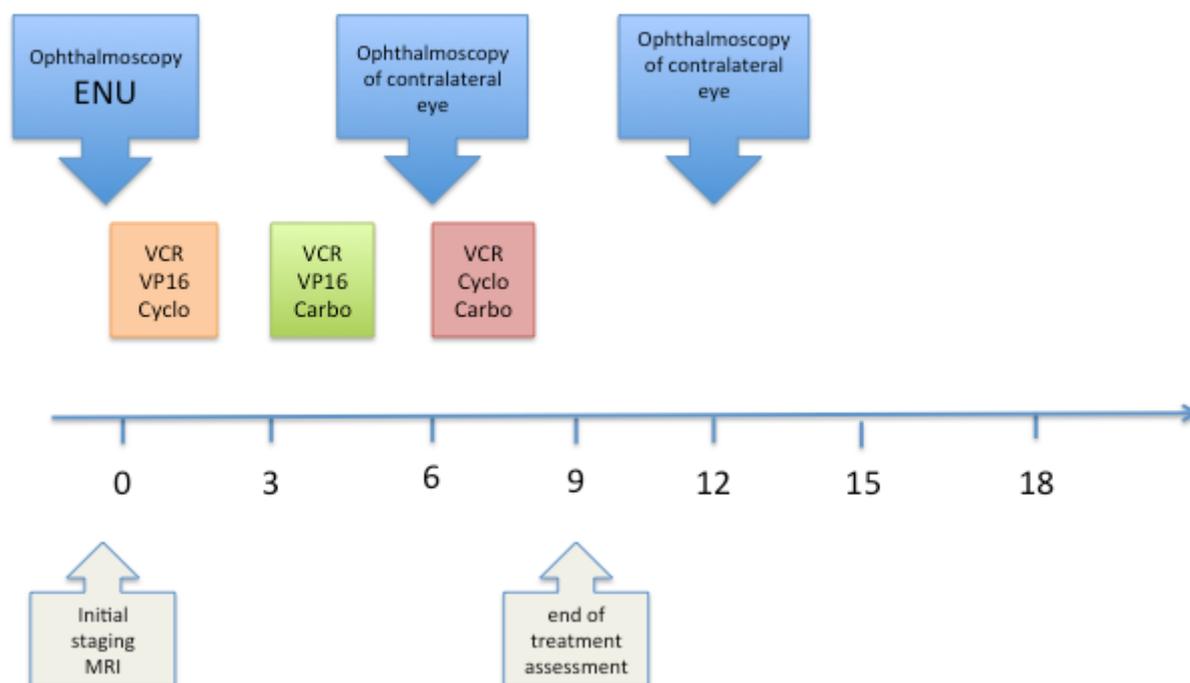
При ICRB группе D и E показана первичная энуклеация, так как невозможно вылечить опухоль только химиоредукцией и локальной терапией. Попытка сохранения глаза повышают риски развития отдаленных метастазов. Перед энуклеацией необходимо МРТ-исследование головного мозга и орбит с контрастным усилением. При выявлении на МРТ признаков экстраокулярной опухоли (инфильтрация > 0,5мм зрительного нерва или экстрасклеральное заболевание), рекомендуется неоадьювантная химиотерапия.

Лечение при разных вариантах IRSS стадии I:

IRSSstage IN1, C1 или малая инфильтрация в структуры переднего сегмента глаза, при гистопатологическом исследовании удаленного глаза обнаруживаются признаки пре- или интраламнарного вовлечения зрительного нерва (N1), минимальная инфильтрация хориоидеи (C1) или малая инфильтрация в структуры передней камеры, после энуклеации не нужно проводить дальнейшее лечение.

IRSSstage IC2 или массивное вовлечение структур переднего сегмента, при гистопатологическом исследовании удаленного глаза обнаруживаются признаки массивной инфильтрации хориоидеи (C2) или массивная инфильтрация в структуры передней камеры, после энуклеации нужно проводить следующее лечение.

IRSS stage I C2



IRSS стадия IN2, S1, при гистопатологическом исследовании удаленного глаза обнаруживаются признаки постламинарной инфильтрации зрительного нерва (N2) или микроскопическая инвазия в склеру (S1), пациент должен получить 6 циклов химиотерапии. Офтальмологический осмотр контралатерального глаза после 2, 4 и 6 цикла химиотерапии.

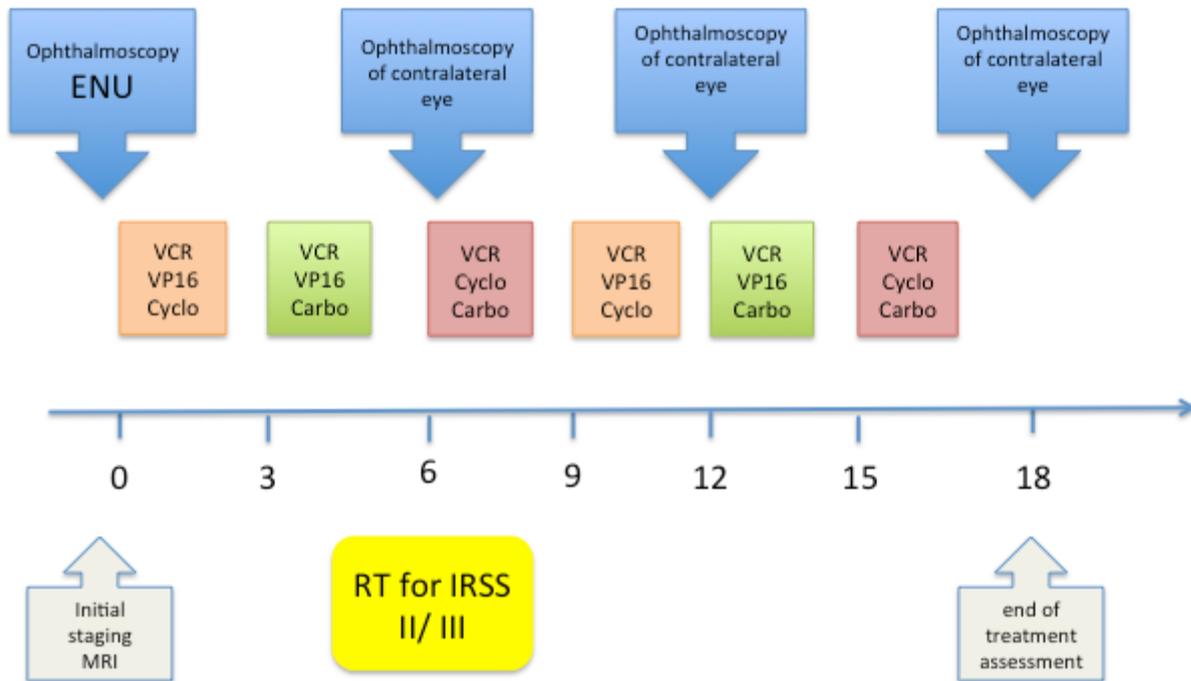
Лечение при IRSS стадии II

При гистопатологическом исследовании удаленного глаза обнаруживаются признаки распространения сквозь склеру (S2) или опухоль по краю резекции зрительного нерва (N3), пациент должен получить 6 циклов адьювантной химиотерапии параллельно с лучевой терапией или орбитальную брахитерапию при возможности. Лучевая терапия должна начаться по возможности раньше и продолжаться в течение химиотерапии.

Лечение при IRSS стадии III

Пациенты с этой стадией должны получить 6 циклов адьювантной химиотерапии параллельно с лучевой терапией или орбитальную брахитерапию при возможности. Лучевая терапия должна начаться по возможности раньше и продолжаться в течение химиотерапии.

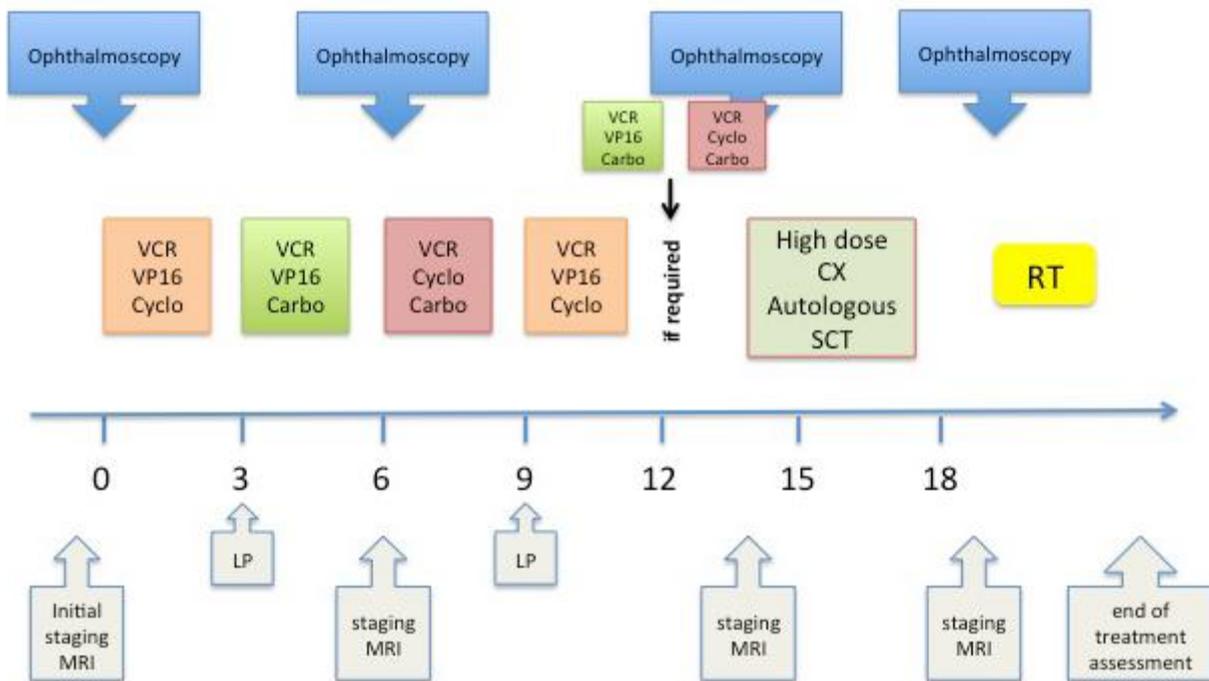
IRSS stage I N2 or S1, stage II, stage III



Лечение при IRSS стадии IV

Прогноз лечения ретинобластомы с отдаленным метастазом неблагоприятный. Рекомендуемый режим лечения состоит от 4 до 6 циклов химиотерапии в зависимости от ответа на химиотерапию и планирования забора стволовых клеток. Если опухоль химиочувствительная и по костному мозгу достигнута ремиссия, проводится забор стволовых клеток и в последующем рекомендуется высокодозная химиотерапия с аутоТГСК. Высокодозная химиотерапия состоит из карбоплатина, этопозида и тиотепы. После высокодозной терапии на метастатические очаги необходимо провести лучевую терапию. Краниоспинальное облучение рекомендуется для пациентов с ЦНС метастазом. Краниоспинальное облучение проводится детям старше 2 лет. Консолидирующее лечение для детей младше 2 лет необходимо решать в зависимости от каждого клинического случая.

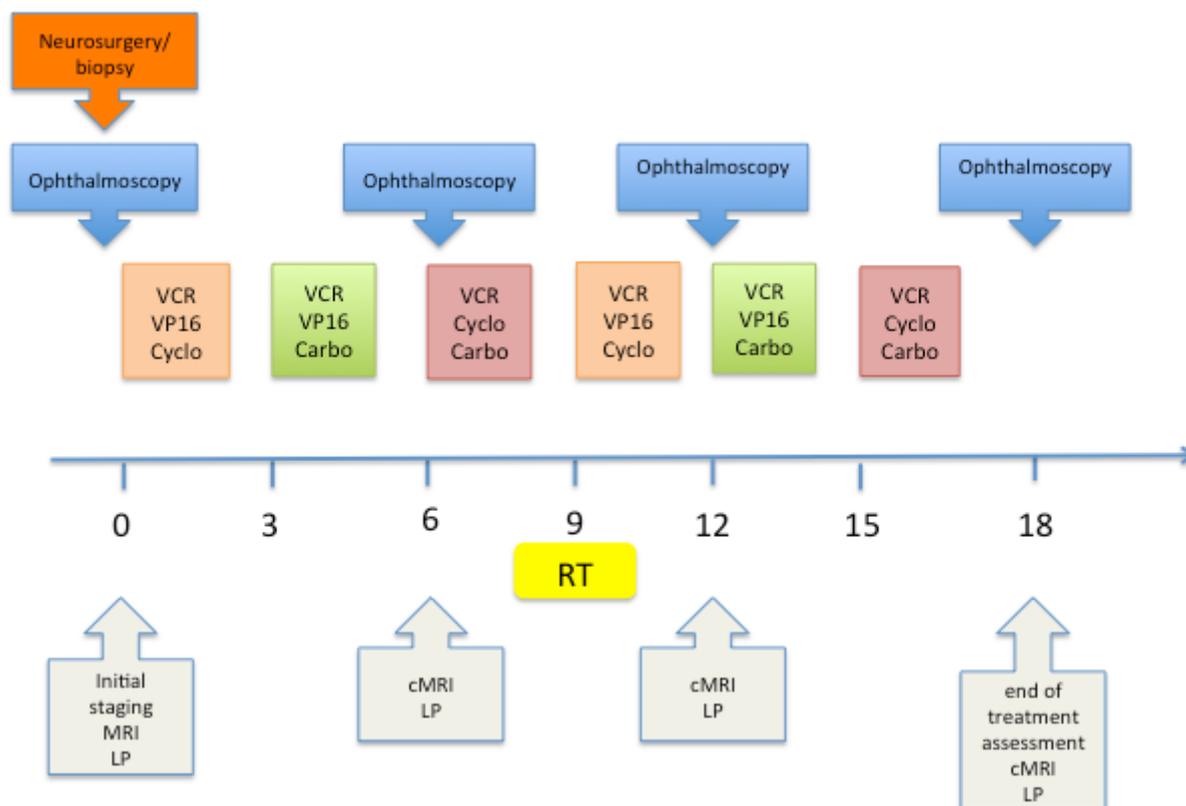
IRSS stage IV



Трилатеральная ретинобластома – очень редкий вариант ретинобластомы, идет первичное поражение шишковидной железы, который делится в зависимости от размера и наличия метастазов на:

- Маленькие пинеалобластомы без метастазов и без ухудшения циркуляции цереброспинальной жидкости пролечиваются 6 курсами химиотерапии. При возможности можно применить гамма-нож в качестве локального лечения. Риски и выгоды от стереотаксической биопсии необходимо обсудить с нейрохирургами в зависимости от каждого клинического случая.
- Большие пинеалобластомы без метастазов, которые препятствуют циркуляции цереброспинальной жидкости требуют нейрохирургической резекции с последующим проведением 6 курсов химиотерапии. Лучевая терапия СОД 54 ГР рекомендуется в качестве локальной консолидации. Лучевая терапия предусмотрена для детей старше 2 лет, младше 2 лет необходимо решать в зависимости от каждого случая.
- Супраселлярная ретинобластома – невозможно удалить из-за высокого риска нейрохирургического вмешательства. Терапия состоит из 6 курсов химиотерапии. Лучевая терапия СОД 54 ГР рекомендуется в качестве локальной консолидации. Лучевая терапия предусмотрена для детей старше 2 лет, младше 2 лет необходимо решать в зависимости от каждого случая.

Trilateral Retinoblastoma



Лечение при рецидиве ретинобластомы

Рецидив RSS 0 или появление новой опухоли необходима вторичная энуклеация.

При рецидиве энуклеированной ретинобластомы, появлении отдаленных метастазов показана экспериментальная (см. Терапию 2-й линии) или паллиативная терапия (Приложение 3).

Химиотерапевтическое лечение

Критерий для начала курса химиотерапии:

Химиотерапия проводится каждые 21 день. Перед началом химиотерапии необходимо оценить общее состояние пациента. Если есть признаки инфекции или пациент лихорадит, следует отсрочить химиотерапию до восстановления общего состояния пациента. Аудиометрию следует проводить перед циклом, содержащим препарат платины.

Минимальные требования к ОАК:

- Лейкоциты больше $2 \times 10^9/\text{л}$
- Нейтрофилов более 1000
- Тромбоциты более 100 тыс.

Модификация дозы:

- на кг веса у детей <1 года или < 10 кг массы тела
- дальнейшая редукция на 1/3 у новорожденных < 3 месяцев

- редукция дозы на 1/3 на следующем курсе при случае лихорадки во время предшествующей химиотерапии или при длительном восстановлении гемопоэза более 7 дней.

Гематологическая токсичность – дозу химиотерапевтических препаратов следует уменьшить на 1/3 во всех следующих циклах если химиотерапия была отложена на 7 дней.

Проверка функции почек:

- КЭЖ менее 80 мл/мин на $1,73\text{м}^2$ – отсрочить химиотерапию, и начать исследование почек
- КЭЖ менее 70 мл/мин на $1,73\text{м}^2$ – избегать лечения с применением платина-содержащих агентов

Ототоксичность:

- ухудшение слуха на 16-40 dbот 1-3 khzили менее 40 dbот 1-3 khz– поменять очередность цикла и использовать карбоплатин-свободный цикл А, после провести повторную оценку.
- ухудшение слуха на 16-40 dbот 1-3 khz - неприменять платина-содержащую химиотерапию.

Циклы химиотерапии и модификация дозы

Цикл - А

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
циклофосфан	1200 мг/м ² (40 мг/кг)	1 час	1+2
этопозид	225 мг/м ² (7,5 мг/кг)	1 час	1
винкристин	1,5 мг/ м ² (0,05 мг/кг)	болусно	1

Цикл - В

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
карбоплатин	300 мг/м ² (10 мг/кг)	1 час	1
этопозид	225 мг/м ² (7,5 мг/кг)	1 час	1+2
винкристин	1,5 мг/ м ² (0,05 мг/кг)	болусно	1

Цикл - С

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
циклофосфан	1200 мг/м ² (40 мг/кг)	1 час	1
карбоплатин	300 мг/м ² (10 мг/кг)	1 час	1
винкристин	1,5 мг/ м ² (0,05 мг/кг)	болусно	1

* на кг веса у детей < 1 года или < 10 кг массы тела

* дальнейшая редукция на 1/3 у новорожденных < 3 месяцев

* редукция дозы на 1/3 на следующем курсе при случае лихорадки во время

предшествующей химиотерапии или при длительном восстановлении гемопоэза более 7 дней.

Альтернативные схемы лечения:

1) VEC – проводится каждые 3 недели, 6 циклов.

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
карбоплатин	560 мг/м ² (18,6 мг/кг)	1 час	1
этопозид	100 мг/м ² (3,3 мг/кг)	1 час	1+2
винкристин	1,5 мг/м ² (0,05 мг/кг)	болусно	1

2) VEC+cyclophosphamide-1– всего альтернирующих 4 цикла раз в 21 день.

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
карбоплатин	160 мг/м ² (5,3 мг/кг)	1 час	1-5
этопозид	100 мг/м ² (3,3 мг/кг)	1 час	1-5

Проводится в 1- и 3-цикле

VEC+cyclophosphamide-2

Препарат	Суточная доза (масса < 10 кг на вес)	Длительность инфузии	День
винкристин	1,5 мг/м ² (0,05 мг/кг)	1 час	1,5
циклофосфамид	300 мг/м ² (10 мг/кг)	1 час	1-5

Проводится во 2- и 4-цикле

Терапия 2-й линии (рецидив, прогрессирование)

Цикл N5

- Критерий для проведения данного терапевтического элемента:
- Лейкоциты >2000/мм³, лимфоциты >1000/мм³, тромбоциты >50000/мм³ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Степень ототоксичности ≤ 2 (т.е. потеря ≤ 2 дВ на 2 кГц, необходима аудиометрия)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину ≥ 70 мл/мин х 1,73 м²
- Отсутствие признаков инфекции
- Возраст > 6 месяцев.

■

Цисплатин 40 мг/м² в/в кап 96 часов

■

Этопозид 100 мг/м² в/в кап 96 часов

■

Виндезин 3 мг/м² день 1 за 1 час (максимум 6 мг)

■

□

КСФ с 9 дня 5 мкг/кг до уровня лейкоцитов $>1,0 \times 10^9 / \text{л}$ 10 мкг/кг для мобилизации стволовых клеток

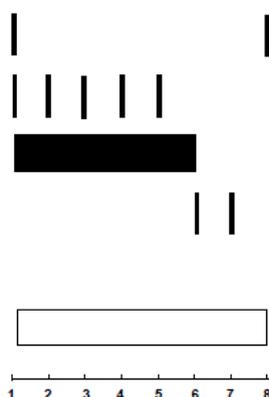
Гидратация 3 л/м² день 1-6

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блоке N5

Препарат	Дети ≤ 1 года и < 10 кг	Дети > 1 года	Дни введения
цисплатин	1,3 мг/кгхд	40 мг/м ² хд	1-4 дни
Этопозид	4,2 мг/кгхд	100 мг/кгхд	1-4
Виндезин	0,1 мг/кгхд	300 мг/м ² хд	1
Гидратация	3000 мл/м ²	3000 мл/кгхд	1-6

Цикл N6 (NB 2004)

- Критерий для проведения данного терапевтического элемента:
- Лейкоциты $> 2000 / \text{мм}^3$, лимфоциты $> 1000 / \text{мм}^3$, тромбоциты $> 50000 / \text{мм}^3$ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину ≥ 70 мл/мин $\times 1,73 \text{ м}^2$
- Отсутствие признаков инфекции
- Отсутствие признаков кардиомиопатии (необходимы ЭКГ и ЭхоКГ)
- Возраст > 6 месяцев.



Винкрестин 1,5 мг/кг (максимум 2 мг) день 1,8 за 1 час

Дакарбазин 200 мг/м² день 1-5 за 1 час

Ифосфамид 1500 мг/м² день 1-5 за 120 часов (не вводить во время введения дакарбазина)

Доксорубицин 30 мг/м² день 6,7 за 4 часа

КСФ с 9 дня 5 мкг/кг до уровня лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9 / \text{л}$ 10 мкг/кг для мобилизации стволовых клеток

Гидратация 3 л/м² день 1-7 с МЕСНОЙ 900 мг/м²/сут

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N6

Препарат	Дети ≤ 1 года и < 10 кг	Дети > 1 года	Дни введения
винкрестин	0,05 мг/кгхд	1,5 мг/м ² хд	1-8 дни
дакарбазин	6,7 мг/кгхд	200 мг/кгхд	1-5
ифосфамид	50 мг/кгхд	1500 мг/м ² хд	1-5
Доксорубицин	1 мг/кгхд	30 мг/м ² хд	6.7
Месна	30 мг/кгхд	900 мл/кгхд	1-7

Для пациентов группы высокого риска предусмотрена аутоТГСК. Забор периферических стволовых клеток проводится после санации костного мозга. Детальное описание мобилизации, забора, хранения периферических стволовых клеток описан в клиническом протоколе аутоТГСК.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Препарат	Разовая доза	Инфузия									Кумул. доза мг/кг
			8	7	6	5	4	3	2		
тиотепа	300 мг/кг	2 часа	+	+	+						900
этопозид	40 мг/кг	4 часа				+					40

карбоплатин	500мг/ м ²	1 час				+	+	+		1500
-------------	-----------------------	-------	--	--	--	---	---	---	--	------

Альтернативная схема высокодозной химиотерапии

Препарат	Разовая доза	Инфузия	7	6	5	4	3	2	Кумул. доза
Бусульфан	4мг/кг		+	+	+	+			16мг/кг
Мелфалан	70 мг/м ²	4 часа					+	+	140мг/м ²

Схема высокодозной химиотерапии может изменяться в зависимости от конкретного клинического случая.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных в период проведения интенсивной ПХТ, особенно в индукции.

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование биологических жидкостей,
- серологические (вирусологические) исследования на CMV, Гепатиты В,С, (D), ВИЧ, ЭБВ,
- определение С-реактивного белка (количественное),
- при нарастании показателей трансаминаз: провести серологические (вирусологические) исследования для исключения вирусных гепатитов: CMV, А, В, С, ЭБВ, при положительных результатах ПЦР.

Профилактика инфекций

- котримоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола.
- Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами, предназначенные для обработки слизистой ротовой полости. Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами
- Профилактика запоров и пареза кишечника: необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации; при запорах лактулоза per os 5-15 мл x 3 раза в день (или другие слабительные препараты). Очистительная клизма - в исключительных случаях, особенно у больных в состоянии аплазии.
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бетадина.

- При появлении признаков стоматита – к базовой терапии необходимо добавить флюконазол 4-5 мг/кг в день (в день введения винкристина не дается) и Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в.
- При появлении дефектов слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток
- при развитии распространённого некротического стоматита показана системная противогрибковая и антибактериальная (а/б) терапия
- при открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал) - тормозит заживление;
- системное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков
- полоскание с обезболивающими растворами, осторожно у маленьких детей (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);
- При дефекте слизистой ануса регенерирующая терапия (свечи и мази). Профилактика запоров. Контроль за стулом.
- Деконтаминация кишечника проводится по выбору стационара, возможен отказ от деконтаминации. Деконтаминация (превентивная терапия) рекомендуется при инициальных поражениях кишечника. Для селективной деконтаминации кишечника – ципрофлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки на весь период химиотерапии;
- Для снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении показано своевременное назначение КСФ: после проведения высокодозной химиотерапии: RСА5-10 мкг\кг\сутки, п.к. с 3-5-го дня после окончания курса ПХТ и до восстановления гемопоэза; при аплазии кроветворения во время септических осложнений; в посттрансплантационном периоде.
- Ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья
- Обязательно соблюдать личную гигиену всем, ухаживающим за больным – родителям и посетителям, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

Лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение температуры тела > 37,9⁰С длительностью более часа или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода инфекции лихорадку у пациента с нейтропенией, развившейся в ходе миелосупрессивной ПХТ, расценивают как наличие инфекции, что диктует немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии и проведение обследования с целью уточнения характера инфекции.

Клинико-лабораторные мероприятия включают:

- определение С-реактивного белка в сыворотке в динамике количественным методом;
- повторные бактериологические исследования:

- культура крови из катетера (аэробы, анаэробы, грибы), забор крови из периферической вены не рекомендуется
- бактериологическое исследование очагов инфекции
- посев мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*),
- рентгенография грудной клетки недостаточна, объективная оценка возможна только при КТ исследовании
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии абдоминальной
- симптоматики или увеличении печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования.
- БАЛ при респираторных нарушениях

Антибактериальная терапия

Предложено много инициальных антибактериальных режимов, эффективность которых в целом идентична. Общие положения:

- стартовая комбинация должна включать бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином.
- Приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин; монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением.
- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность
- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика → немедленно карбопенемы (меропенем (или имипенем/циластатин)) +аминогликозид (амикацин) +ванкомицин.
- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы →ванкомицин уже в стартовой комбинации;
- клиника энтероколита с диареей: к инициальной комбинации – ванкомицин р.о. 20 мг/кг в сутки. Возможно назначение метронидазола (per os и/или в/в)
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен → пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем)
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезенке при сонографии→амфотерицин (фунгизон), вориконазол, кансидас;
- При инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида (Зивокс)

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры
 Адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина, заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, кансидас, липидные формы амфотерецина В.

При развитии симптомов пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystiscarinii*) (очень редко при проведении профилактики бисептолом), доза бисептола должна быть увеличена до 20 мг/кг/день по триметоприму в 2-4 введения/ день в/в капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается соответствующая антимикробная терапия.

Коррекция антимикробной терапии – по результатам микробиологических исследований.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений пассивная иммунизация иммуноглобулинами.

Профилактика поражений ЖКТ

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо H₂ – блокаторы (фамотидин, ранитидин), либо ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол). В перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

Энтеральное и парентеральное питание у детей

Поддержание хорошего нутритивного статуса является важной частью поддерживающей терапии у детей получающих химиотерапию. Пациенты, получающие полный объем питания, хорошо переносят лечение.

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

- снижение аппетита;
- тошнота и рвота;
- мукозиты слизистой ротовой полости;
- извращение вкуса;

- сухость в ротовой полости, вследствие снижения секреции;
- мальабсорбции и диарее;
- запоры;
- отвращение к пище;
- стероидная терапия.

Оральное питание проводится энергетическими и протеиновыми напитками (молочные йогурты, соки, витаминные и минеральные добавки).

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «массами». Проводится через назогастральный зонд, при необходимости показана гастростомия. Преимущество энтерального питания, возможность продолжения кормления в домашних условиях, обученными родителями.

Применяются смеси для кормления, индивидуально, с учетом энергетической потребности пациента.

Парентеральное питание является вариантом выбора, ввиду длительного пребывания в стационаре и наличия центрального венозного доступа.

Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами. Используются жировые эмульсии, смеси аминокислот, углеводы.

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

Тактика заместительной терапии согласно Приказа № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов крови от «б» марта 2011 года, Приложение к приказу №417 Приказ от 29.05.2015 года.

Адекватная аналгезия см. Приложение по Паллиативной помощи.:

При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин.

При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды.

При использовании высоких доз циклофосфана, холосана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана. Режим и доза указаны в приложении.

- Хирургическое лечение, с указанием показаний для оперативного вмешательства, согласно приложения 1 к настоящему КП

- Другие виды лечения:

Локальная терапия: проводится повторно, регулярными интервалами в 3-4 недели. При интенсивном лечении следует избегать осложнений со стороны глаз. Лечение следует повторять до тех пор, пока опухолевая масса не станет инактивной, плоской, пигментированным хориоретинальным рубцом.

Криотерапия:

Тройная замораживающая-размораживающая криотерапия используется при ICRVA стадии для опухолей расположенных впереди от экватора сетчатки, размером менее 2 мм основанием 3-4 мм. В редких случаях можно раскрыть конъюнктиву для лучшей установки транссклерального замораживающего наконечника. Под контролем бинокулярной непрямой офтальмоскопии опухоль замораживается последовательно 3 раза. Каждый процесс замораживания продолжается до тех пор пока вся опухоль не станет белого цвета. Очень важно перед каждым замораживанием ждать до тех пор пока опухоль снова не разморозится.

Однократная криотерапия перед химиотерапией – проводится за 48 часов до системной химиотерапии, криотерапия может быть использована с целью снижения проницаемости гематоретинального барьера и повышения проницаемости химиотерапевтических препаратов в стекловидное тело. Используется при отсевах опухолевых клеток в стекловидное тело без отслойки сетчатки. Техника включает в себя однократное замораживание участка здоровой периферии сетчатки, которая находится вблизи к стекловидному телу или опухолевой массе.

Лазер коагуляция – используется при ICRB группе А при опухолях расположенных позади экватора сетчатки (за исключением юкстапапиллярных и юкстафовеальных опухолей). Иногда при некоторых маленьких периферийных опухолях можно применять лазер коагуляцию используя локальные экстрасклеральные вдавления/углубления/ямка/впадина для скрепить сетчатку на месте локализации опухоли. Лазеркоагуляция применяется при опухолях с максимальной толщиной 2 мм. Возможно применение при опухолях больших размеров, таких как при ICRBB-D в комбинации с химиоредукцией, когда получается достичь уменьшения размеров опухоли. Для проведения лазеркоагуляции используется транспупиллярный аргонный лазер с длиной волны 514 nm. Начальная энергия 120-150 mW с постепенным увеличением энергии до тех пор пока ткань не приобретет серо-белую окраску. Крайний пульс 500 msec. Коагуляционные пятна наносятся в один ряд вокруг опухоли после проведения прямой коагуляции самой опухоли.

Транспупиллярная термотерапия – используется инфракрасный диодный лазер, который нагревает ткань до 60 С и разрушает опухоль без коагуляции. Часто применяется в комбинации с системной химиотерапией и называется термохимиотерапией (ТХТ). ТХТ применяется при опухолях, располагающихся в более чувствительных регионах глаза (юкстафовеальный или экстапапиллярный), так как ТХТ формируется меньший рубец по сравнению с лазерной коагуляцией. Для ТХТ подходят опухоли с максимальной толщиной 4 мм. ТХТ проводится за 120 минут до введения карбоплатина (оптимально за 30 минут). Применяется 810

мм диодный лазер прямо на центр опухоли. В зависимости от толщины опухоли, энергия лазера варьируется между 400-700 mW и продолжается до тех пор пока опухоль не приобретет серо-белый цвет. Эта процедура занимает 10-20 минут. Если опухоль лучше поддается лечению с применением ТХТ, тогда можно менять циклы местами (цикл В или С вместо цикла А).

Лучевая терапия

Брахитерапия – окулярная брахитерапия с применением пластины с Ru-106/Rh-106 (IRSS стадия О).

Показания: IRSS стадия О опухоли, которые по размерам большие и не подходят для проведения лазеркоагуляции или криотерапии. Брахитерапия показана для опухолей толщиной до 4 мм и любой локализации кроме юкстапапиллярного региона во избежание развития нейропатии вследствие облучения. На каждый глаз можно проводить 2 брахитерапии, процедура должна быть запланирована компетентным радиологом. Необходимо нахождение пациента в специализированной палате примерно 2-4 дня до извлечения аппликатора.

Противопоказания: отсевы в стекловидном теле, множественные опухоли.

Таргетный объем: вся опухоль целиком.

Дозировка и выбор аппликатора: 88Gy на вершущку опухоли и Ru-106. Используется специальное оборудование для измерения дозы. Дозиметрию и калибровку следует проводить до клинического использования. Точное измерение толщины опухоли и точная установка аппликатора очень важна для предупреждения передозировки.

Наружная лучевая терапия

Наружное облучение сетчатки и стекловидного тела (IRSS стадия О) – следует избегать применения данного облучения в качестве терапии первой линии, в особенности у детей младше одного года из-за повышения риска развития вторичных опухолей. Наружная лучевая терапия остается наиболее эффективным видом терапии при рецидивах ретинобластомы. В редких случаях наружное облучение сетчатки и стекловидного тела может быть необходимой альтернативой по отношению к стандартной химиотерапии, в случаях билатеральной ретинобластомы ICRB группы D и при множественных опухолях заднего полюса ICRB группы В и С. Техника разработана Schipper, отличается применением фиксирующих глазное яблоко вакуумных контактных линз. Линзы приготавливаются индивидуально, с учетом формы передней кривизны глаза основанной на детальном измерении параметров глаза. Они четко повторяют очертания и воспроизводят дистанцию между роговицей и краем поля облучения. Используя данную технику можно сохранить хрусталик и рассредоточить одинаковую дозу на сетчатке и стекловидном теле. Во избежание несоответствующего лечения передней части сетчатки, дозирование переднего края облучаемого поля нужно четко продумать. Облучение проводится под общей анестезией с латеральных полей. После энуклеации одного глаза, луч направляется с контралатеральной стороны. Используется специальный коллиматор прямо параллельно с лучем и создается D-образное поле облучения.

Передний край поля облучения – верхушка центрального луча коллиматорного поля и параллельно прилежит к столу.

Общая доза 50Гр за 5 недель, 2Гр за фракцию 5 дней, во избежание ретинопатии индуцированной лучевой терапией нельзя редуцировать дозу за одну фракцию. В зависимости от условий организации можно 2,5Гр за 4 дня.

Наружное облучение всего глаза – в редких случаях, когда опухоль проникает в переднюю камеру возникает необходимость облучения всего глаза. В основном у детей старшего возраста.

Орбитальное наружное облучение (IRSSstageII/IIIa)

Обычно следует воздерживаться от данного вида облучения. Но может возникнуть необходимость если есть инфильтрация костей орбиты. Следует проводить параллельно с адъювантной химиотерапией, начинать нужно через 2 недели после энуклеации.

Наружное облучение регионарных лимфоузлов или отдаленных метастазов (IRSS stageIIIb/IVa) – применяется в качестве локального консолидирующего лечения. Доза зависит от остаточной опухоли.

Краниальное и краниоспинальное облучение –применяется при трилатеральной ретинобластоме или IRSSstageIVb. При локализованной трилатеральной опухоли без метастазов показано применение стереотактической лучевой терапии.

	Фракция	Доза за одну фракцию	Общая доза	недели
Сетчатка и стекловидное тело	25	2Гр	50Гр	5
Интракраниальные опухоли			54Гр	
краниоспинальное			30Гр на опухоль до 45Гр	

б) Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
офтальмолог	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием зрения, осложнения на фоне лечения, перевязки после энуклеации.
невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно сосудистой системы, развитие осложнений во время химиотерапии.
хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
эндокринолог	при трилатеральной ретинобластоме, поражение ЦНС с признаками нарушения гормонального статуса, развитие осложнений во время химиотерапии;
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка

	длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
радиолог	перед лучевой терапией;
диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
генетик	наследственная форма заболевания;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;
нефролог	развитие осложнений или сопутствующая патология со стороны почек;
нейрохирург	сопутствующее заболевание, развитие осложнений на фоне химиотерапии, планирование оперативного лечения при поражении зрительного нерва, когда есть показание для проведения совместного оперативного вмешательства с офтальмологами
фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- декомпенсированное состояние пациента;
- генерализованность процесса с развитием осложнений требующих интенсивного наблюдения и терапии;
- послеоперационный период;
- развитие осложнений на фоне интенсивной химиотерапии, требующее интенсивного лечения и наблюдения.

8) Индикаторы эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивается после окончания первых двух курсов химиотерапии. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регрессия процесса.

Оценка ответа опухоли на лечение:

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование

9) Дальнейшее ведение:

После окончания интенсивного лечения ребенок наблюдается на диспансерном учете по месту жительства.

Диспансеризация детей с ретинобластомой

Схема обследований

возраст	0-12 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 - 17 лет
Непрямая офтальмоскопия	1 раз в 2	1 раз в 4	1 раз в год				

(до 5 лет под общим наркозом)	мес.	мес.	6 мес.	6 мес.	6 мес.	год	
УЗИ орбит	1 раз в 1,5 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
МРТ головного мозга и орбит	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
Клинический оценка (рост/вес, шкала Таннера)	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ОАК	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Аудиограмма	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в 5 лет
Консультация генетика							После достижения 17 лет
Консультация узких специалистов	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Осмотр на Республиканском уровне	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год			

13. Медицинская реабилитация, согласно КП по реабилитации детей по данной нозологии.

14. Паллиативная помощь: согласно Приложения 2, настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АД	–	артериальное давление
АутоТГСК	–	аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БАК	–	биохимический анализ крови
БАЛ	–	бронхо-альвеолярный лаваж
ВДХТ	–	высокодозная химиотерапия
ВЧД	–	внутричерепное давление
ВОП	–	врач общей практики
ГР	–	грей
ДГТ	–	дистанционная гамма-терапия
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИПХТ	–	индуктивная полихимиотерапия
ИББДВ	–	интегрированное ведение больных детского возраста
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛТ	–	лучевая терапия
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
ЛОР	–	оториноларинголог
УЗВТ	–	ультразвуковая томография

УЗИ	–	ультразвуковое исследование
КСФ	–	колониестимулирующий факторк
КТ	–	компьютерная томография
КЭК	–	клиренс эндогенного креатинина
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
НПВС	–	нестероидное противовоспалительное средство
ОАК	–	общий анализ крови
ОГК	–	органы грудной клетки
ОБП	–	органы брюшной полости
ОМТ	–	органы малого таза
ПСК	–	периферические стволовые клетки
ПЦР	–	полимеразацепная реакция
ПР	–	полная регрессия
П	–	прогрессирование
ПХТ	–	полихимиотерапия
ХТ	–	химиотерапия
С	–	стабилизация процесса
СРБ	–	С-реактивный белок
СОЛ	–	синдром острого лизиса опухолевых клеток
СОД	–	суммарная очаговая доза
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ЧР	–	частичная регрессия
РБ	–	ретинобластома
РОД	–	разовая очаговая доза
РФМК	–	Растворимый фибрин мономерный комплекс
РЭГ	–	реоэнцефалография
ТХТ	–	термохимиотерапия
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЦВК	–	центральный венозный катетер
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭХО-КГ	–	эхокардиография
ЭЭГ	–	электроэнцефалография
ICRB	–	international classification of retinoblastoma
IRSS	–	international retinoblastoma staging system
AJCC	–	American Joint Committee on Cancer

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – главный детский онколог/гематолог, директор РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 2) Байзакова Баглан Ануаровна – врач онколог, заведующий отделением онкологии №3, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 3) Туктабаева Райгуль Рыскалиевна – врач онколог, отделения онкологии №2 ФКФ «УМС» АО «ННМЦД».
- 4) Тянь Елена Владимировна – врач офтальмолог, заведующий отделением приемного покоя РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 5) Панов Руслан Геннадиевич – врач радиолог, отделения радиологии, РГП на ПХВ «КазНИИОР» МЗ РК.
- 6) Калиева Мира Маратовна – к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Жумашев Уалихан Кошкаралиевич – д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры в онкологии КазНМУ.

19. Пересмотр протокола: через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки на валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

- 1) «RB-registry: a clinical registry for prospective data on retinoblastoma epidemiology and clinical course» Version 1.0 от 19.08 2013
- 2) Руководство по детской онкологии. Москва, 2003. Л.А. Дурнов.
- 3) Белкина Б. М. Клиника, диагностика и лечение ретинобластомы у детей. // Дисс. док.мед. наук. Москва. 1993.
- 4) Белкина Б.М., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Дурнов Л.А. Предварительные результаты лечения ретинобластомы высокого риска.// Детская онкология.г. Ростов-на-Дону, 2001, 32.
- 5) Пантелеева О. Г. Ретинобластома: прогностическая значимость клинических симптомов, эффективность комбинированного лечения.//Диссертация канд. мед.наук. Москва-1997
- 6) Ушакова Т.Л. Возможности органосохраняющего лечения одно- и двусторонней местнораспространенной ретинобластомы у детей.//Диссертация канд. мед.наук. Москва-2002.
- 7) Abramson D.H., Niksarli K, Ellsworth R. M., Servodido C. A. Changing trends in the management of retinoblastoma: 1951-1955 vs 1966-1980.// J PediatrOphthalmol Strabismus. 1994; 31: 32-37.

- 8) Abramson DH, Servodidio CA, Nissen M Treatment of retinoblastoma with the transscleral diode laser.//Am J Ophthalmol 1998,Nov;126(5):733-5
- 9) Amendola B. E.,Lamm F. R., Markoe A. M., Karlsson U. L., Shields J. A., Shields C. L., Augsburger J. J., Brady L. W., Woodliegh R., Miller C. Radiotherapy of retinoblastoma: a review of 63 children treated with different irradiation techniques.// Cancer 1990; 66: 21-26.
- 10) Bejjani GK, Donahue DJ, Selby D, Cogen PH, Packer R Association of a suprasellar mass and intraocular retinoblastoma: a variant of pineal trilateral retinoblastoma?// PediatrNeurosurg 1996 Nov;25(5):269-75
- 11) Cope JU, Tsokos M, Miller RW. Ewing sarcoma and sinonasalneuroectodermal tumors as second malignant tumors after retinoblastoma and other neoplasms. Med PediatrOncol 2001 Feb;36(2):290-4
- 12) Donaldson S. S.,Egbert P. R., Newsham I. and Cavenee W. K. Retinoblastoma.// Principles and Practice of Pediatric Oncology 1997; 699 : 713.
- 13) Doz F., Namouni F., Tanguy M.L., Hartmann O., Coze C., Castel V., Michon J., High-dose chemotherapy in patients with high risk retinoblastoma.// Bone Marrow Transplantation, Vol. 27, Suppl.1, 2001
- 14) FreireJ.E.,De Potter P., Brady L.W., Longton W.A. Brachytherapy in primary ocular tumors.//SeminSurgOncol 1997 May-Jun;13(3):167-76
- 15) Moppett J, Oakhill A, Duncan AW. Second malignancies in children: the usual suspects?// Eur J Radiol 2001 Jun;38(3):235-48.
- 16) Namouni F., Doz F., Tanguy M.L., Quintana E., Michon J., Pacquement H., Bouffet E., Gentet J.C., Plantaz D., Lutz P., Vannier J.P., Validire P., Neuenschwander S., Desjardins L. and Zucker J.M. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma. // Eur. J. Cancer, Vol. 33, No. 14, pp. 2368-2375, 1997

Методы оперативного и диагностического вмешательства

Название оперативного и диагностического вмешательства:

Энуклеация

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. Цель проведения процедуры/вмешательства: энуклеация является стандартном при запущенных интраокулярных заболеваниях. Основной целью является сохранение жизни. При энуклеации важно сохранить целостность глазного яблока и длинный отрезок глазного нерва, не менее 1см. Через 7-14 дней после операции производится глазное протезирование.

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/вмешательства:

Энуклеация при односторонней РБ выполняется, если:

- глаз слепой;
- опухоль(и) занимает более половины площади сетчатки;
- тотальная отслойка сетчатки;
- массивное опухолевое поражение стекловидного тела или массивные отсевы в стекловидное тело;
- любая опухоль, достигающая зубчатой линии (проекция цилиарного тела);
- опухоль распространяется на диск зрительного нерва (ДЗН) или располагается менее, чем в 3 мм от макулы или ДЗН;
- опухолевое поражение передней камеры глаза;
- отсутствие дифференцировки внутриглазных оболочек без макропризнаков экстрабульбарного роста опухоли;
- ± с наличием признаков осложнений опухолевого процесса;
- неоваскулярная глаукома;
- увеит;
- гифема;
- гемофтальм;
- катаракта.

Энуклеация при двусторонней РБ выполняется, если:

- двусторонняя энуклеация оправдана в случае далеко зашедшего поражения обоих глаз.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- паноптальмит;
- большие размеры опухоли;

- отдаленные метастазы;
- наличие инфекции;
- в случаях, когда невозможно провести первичную энуклеацию проводится химиоредукция.

3. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий: нет.

4. Методика проведения процедуры/вмешательства: См. клинический протокол: «Новообразования глазного яблока» по профилю детская офтальмология.

5. Индикаторы эффективности – радикальность операции и полная регрессия.

Экзентерация при обширном поражении глаза.

Операция поднадкостничная экзентерация с сохранением век – выполняется при отсутствии опухолевой инфильтрации век после предоперационной химиотерапии

Операция поднадкостничная экзентерация орбиты – выполняется после предоперационной химиотерапии. Важно сохранить целостность надкостницы вплоть до купола орбиты при удалении единым блоком содержимого орбиты вместе с веками и надкостницей. Смотрите протокол по офтальмологии.

См. клинический протокол: «Новообразования глазного яблока» по профилю детская офтальмология.

Гистологическое исследование удаленного глазного яблока.

Глазное яблоко помещают в формалиновый раствор на 48 часов, после необходимо провести:

- измерение размеров глазного яблока, зрительного нерва;
- специальной краской отметить конец зрительного нерва, после разрезания поместить в отдельную пластину;
- глаз следует разрезать по обе стороны зрительного нерва, деля его на латеральные срезы в виде «шапочек», средний участок со зрительным нервом помещают в отдельную пластину;
- извлечь хрусталик и поместить в формалиновый раствор для лучшей фиксации;
- измерить размеры опухоли;
- «шапочку», где имеется опухолевая ткань поделить на несколько частей и распределить по пластинам;
- полукруг без опухоли поместить на пластину целиком.

При микроскопическом осмотре описывают гистологические риск-факторы, указанные в разделе Классификация (IRSS). В зависимости от поражения гистологических риск-факторов выставляется клинический диагноз и подбирается риск адаптированное лечение.

Паллиативная помощь

1. Паллиативная помощь при ретинобластоме.

2. Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирующего опухолевого процесса у онкологических больных;
- развитие тяжелого хронического болевого синдрома, ухудшающего качество жизни онкологических больных.

В Республике Казахстан отсутствуют специализированные медицинские учреждения, оказывающие паллиативную помощь детям со злокачественными новообразованиями. В связи с чем, некурабельные пациенты с резистентными формами рака, госпитализируются на паллиативные койки в ОДБ по месту жительства.

3. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи: стационарная и стационар замещающая медицинская помощь.

4. Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

5. Тактика оказания паллиативной помощи:

ПП детям включают «контроль симптомов», «социальную передышку», «ведение в терминальной стадии заболевания», «ПП в кризисных состояниях», «24 часовая поддержка по телефону 7 дней в неделю», «психосоциальная помощь», «консультирование», «информационную поддержку», «bereavement» (горевание).

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

- Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по

0,1мг/кг 2-3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60кг по 5мг*3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60кг по 10мг*3р/день).

При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: от 0-6мес 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, от 15-18лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража).

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

- Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней: специальные матрасы, оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного; профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания); профилактика болевого синдрома при перевязке; косметические приемлемые для ребенка повязки; документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся зловонных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1. Профилактика пролежней и притёртостей.

Шаг №2. При покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри.

Шаг №3. При изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри.

Шаг №4. При инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики.

Шаг №5. При больших изъязвленных полостях – анальгетики или пенные повязки для заполнения.

Шаг №6. При зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в, другие системные антибиотики.

Шаг №7. Кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

- Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе (по возможности); определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая); использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания; принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

- Отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерпия.
- Психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

- Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «почасам»
- регулярно по графику до того, как заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания.

Анальгетики адьювантные в возрастных дозировках (дополнительно к ненаркотическим и наркотическим анальгетикам):

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазепам, клонидин, баклофен) при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1. Ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №2. Слабые наркотические анальгетики (кодеин или трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №3. Сильные наркотические анальгетики (морфин или гидроморфин или фентанил или метадон) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходимо снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г. за один прием.

Ибупрофен внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

Кодеин внутрь и ректально детям в возрасте до 1 мес. по 0,5-1мг/кг каждые 4-6 часов, детям в возрасте от 1 мес.-12 лет по 0,5-1 мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 30-60 мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240 мг).

Трамадол внутрь детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза по 50 мг каждые 4-6 часов, увеличивать при необходимости до 400мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

Морфин

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; детям в возрасте старше 12мес по 0,2-0,4мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).

- При переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентности доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые от 8-12 часов.

Морфин короткого действия.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, детям в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течение минимум 5 мин) детям в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки).
- Продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: детям в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа).

Увеличение разовой и суточной дозы:

- Вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы.
- Вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия(или медленно высвобождающийся морфин):

- суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы; для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия.

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

- если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина:

- отменять прием препарат постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил:

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400мкг)
- интраназально детям в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг)

- внутривенно (медленно за 3-5 мин) детям в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин
- в/в длительная инфузия детям в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; детям в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- После наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течении 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Метадон:

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте 1-12 лет по 100-200 мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6-12 часов (максимальная стартовая доза 5 мг), увеличивать до достижения обезболивания, через 2-3 дня после того, как достигнуто хорошее обезболивание – снизить дозу на 50%, далее при необходимости повышение дозы может идти 1 раз в 5-7 дней на 50% (подбор дозы должен проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течении не менее 12 дней). Перевод на метадон с морфина проводится в условиях стационара при обязательном мониторинге и ЧСС не менее 12 дней.

Адьювантные анальгетики

Амитриптилин внутрь детям в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1мг/кг*2 раза в день); детям в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).

Карбамазепин внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов.

Габапентин внутрь, детям в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте от 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раза в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

Отменять медленно в течение 7-14 дней, нельзя использовать у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) детям в возрасте от 1-6 лет по 1мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте от 6-14 лет по 2-10мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.

Гиосцинабутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5

мг/кг перорально каждые 8 часов; детям в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10мг перорально каждые 8 часов.

Преднизолон по 1-2 мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100 мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (транsbуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно); портативные шприцевые насосы для введения аальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника, нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1. Дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2. Обезболивание смотрите пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

Паллиативнаяпомощьприсудорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Правильная укладка ребенка, наблюдение за ним в течении 5 мин.

Шаг №2. Если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или транsbуккально в дозе 0,5 мг/кг, мидазоламтранsbуккально в дозе 0,5мг/кг.

Шаг №3. Если в течении 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4. Если в течении 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), или мидозолам/диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг, или инфузиямидозолама 0,25-3 мг/кг/сутки п/к или внутривенно, начать с малой дозы и увеличивать каждые 4-6 часов по необходимости.

Шаг №5. Если судороги не купируются более 30мин – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

• Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1мес. до 18 лет 100 мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 200-500 мкг/кг (максимум 10 мг); средняя доза для детей старше 10 лет 10 мг (препарат может разводиться на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% глюкозе, инъекционная форма – использоваться для трансбуккального и ректального введения) или диазепам в/в, подкожно, трансбуккально или ректально 0,3-0,5 мг/кг (разовая доза).

Шаг №2. Фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

• **Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:**

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в); детям в возрасте от 1 мес.-1 год (масса тела до 10 кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки; детям в возрасте от 1-3 года (вес от 10-14 кг) по 1мг 2-3 раза в сутки; детям в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки; детям в возрасте от 5-9 лет (масса тела от 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела от 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям от 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, продолговатый мозг, блуждающий нерв:

Ондансетрон внутрь детям в возрасте от 1-12 лет по 4 мг 2-3 раза в день, детям в возрасте 12-18 лет по 8мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20мин) или в/в струйно (более 5 мин.) детям в возрасте от 1-12 лет по 5 мг/м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, детям в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза детям в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.

Дексаметазон внутрь или в/в короткими курсами, детям в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1мг*3 раза в день, детям в возрасте 1-5 лет начальная доза по 1 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, детям в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, детям в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

Галоперидол внутрь детям в возрасте 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия детям в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5мг/сутки), дозу

можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5мг/сутки.

• **Паллиативнаяпомощьприкровотечении:**

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные поллотенца и салфетки; при десневых кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

Местное гемостатическое лечение:

- аппликация **эпинефрина** 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;

Системное гемостатическое лечение: **Е-аминокапроновая кислота** детям стартовая доза 100 мг/кг в 1-ый час, затем 33 мг/кг/час; максимальная суточная доза 18 г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3 г/сутки; от 2-6 лет 3-6 г/сутки, от 7-10 лет 6-9 г; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6 г, от 2-4 лет 6-9г, от 5-8 лет 9-12г, от 9-10 лет 18г, длительность лечения 3-14 дней.

Витамин К в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутрь или парентерально).

Мидазолам в возрасте от 1 мес.-18 лет по 200-500 мкг/кг (максимум 10 мг).

7. **Дальнейшее ведение** – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.
8. **Индикаторы эффективности** – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.