

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 НЕФРОБЛАСТОМЫ 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	4
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации	9
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	10
Диагностика и лечение на стационарном уровне	10
- хирургическое лечение	37
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	34
Сокращения, используемые в протоколе	34
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
C 64	Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки	55.39	Другие виды локального иссечения или деструкции пораженного участка или ткани почки
		55.50	Полная нефрэктомия
		55.51	Нефроуретерэктомия
		55.90	Другие операции на почке
C65	Злокачественное новообразование почечных лоханок	55.40	Частичная нефрэктомия
C68.8	Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной	55.51	Полная нефрэктомия

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

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

5. Категория пациентов: дети.

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	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.
C	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.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение:

Нефробластома или опухоль Вильмса происходит из развивающихся тканей почек, метанефрогенетического ростка и составляет до 6% всех ЗН детского возраста.

Примечание*: Это высоко злокачественная эмбриональная опухоль. Она является наиболее частым злокачественным новообразованием мочеполового тракта у детей и составляет 7,8 случаев на миллион детей в возрасте от 1 года до 14 лет. В основном встречается у детей младше 5 лет, 90% у детей в возрасте до 3 лет. В 5% случаев нефробластома возникает билатерально, в основном ввиду билатерального нефробластоматоза. Клеточный прогенитор нефробластомы еще не изучен, но предполагается, что им является эмбриональная стволовая/прогениторная клетка.

8. Классификация и стадирование.

В классификации опухолей почки (2007) опухоль Вильмса относится к нефробластным опухолям, другие опухоли почки не являются опухолью Вильмса.

Гистологическая дифференциация в соответствии с классификацией SIOP. Номенклатура опухолей почек у детей:

I. Опухоли низкой степени злокачественности (около 10%) («благоприятные»):

- кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
- нефробластома с фиброаденоматозно-подобными структурами;
- нефробластома с высокодифференцированным эпителиальным типом;
- мезобластическая нефрома.

II. Опухоли средней степени злокачественности (75-80%) («стандартное»):

- нефробластома с плоходифференцированным эпителиальным типом;
- нефробластома с регулярной или нерегулярной бластемией;
- нефробластома с преобладанием стромы (включая фетальный рабдомиоматозный тип).

III. Высокосзлокачественные опухоли (около 10-15%) («неблагоприятные»):

- нефробластома с анаплазией;
- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома почки.

IV. Неклассифицируемые нефробластомы:

- нефробластома при которой некоторые характеристики сохранены;
- полностью некротизированная нефробластома.

V. Другие злокачественные опухоли:

- почечно-клеточный рак;
- рабдоидная опухоль;
- злокачественная лимфома.

Гистологическая классификация опухолей почки

Степень злокачественности	Группа риска	Гистологический вариант опухоли почки
Низкая	Низкий	Мезобластическая нефрома; Фетальная рабдомиоматозная нефробластома. Кистозная, частично дифференцированная нефробластома
Средняя	Стандартный	«Классический вариант» без анаплазии. Нефробластома с фокальной анаплазией
Высокая	Высокий	Нефробластома с диффузной анаплазией. Светлоклеточная саркома Рабдоидная опухоль почки

Система стадирования по SIOP:

I. Опухоль ограничена почкой и возможно полное удаление (интактная капсула опухоли).

II. Опухоль распространена за пределы почки, возможно полное удаление, в том числе:

- прорастание за пределы капсулы почки, с распространением в околопочечную клетчатку и /или в ворота почки;
- поражение регионарных л/узлов (стадия II N+) (хилярные, парааортальные, л/у около почечной артерии);

- поражение внепочечных сосудов;
- поражение мочеточника.

III. Опухоль распространяется за пределы почки, возможно неполное удаление, в т.ч.:

- в случае инцизионной или аспирационной биопсии;
- пред- или интраоперационный разрыв;
- метастазы по брюшине;
- поражение внутрибрюшинных лимфоузлов, за исключением регионарных;
- опухолевый выпот в брюшной полости;
- нерадикальное удаление.

IV. Наличие отдалённых метастазов (особенно в лёгкие, печень, кости и головной мозг).

V. Билатеральная нефробластома.

Варианты двусторонних нефробластом включают:

A – поражение одного из полюсов обеих почек;

B – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное и субтотальное) и одного из полюсов второй почки;

C – поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное).

Клиническая (cTNM) классификация нефробластом:

Первичная опухоль (категория T)	Поражение лимфоузлов (категория N)	Отдаленные метастазы (категория M)
Tx - оценка первичной опухоли не проведена T0 - первичная опухоль не выявлена T1 - опухоль одной почки площадью до 80см ² T2 - опухоль одной почки площадью более 80см ² T3 - произошедший до начала лечения разрыв односторонней опухоли T4 - двусторонняя опухоль	Nx - оценка регионарных лимфоузлов не проведена N0 - регионарные лимфоузлы не поражены N1 - метастазы в регионарные лимфоузлы	Mx - диагностика возможных отдаленных метастазов не проведена M0 - отдаленные метастазы не выявлены M1 - отдаленные метастазы выявлены

Послеоперационная (pTNM) классификация нефробластом

Первичная опухоль (категория pT)	Поражение лимфоузлов (категория pN)	Отдаленные метастазы (категория pM)
pTx - оценка первичной опухоли не проведена pT0 - первичная опухоль не выявлена pT1 - внутрипочечная опухоль, удалена полностью pT2 - опухоль распространяется за пределы капсулы почки, удалена полностью pT3 - опухоль распространяется за пределы капсулы почки. Пред- или интраоперационный	pNx - оценка регионарных лимфоузлов не проведена pN0 - регионарные лимфоузлы не поражены pN1 - метастазы в регионарные лимфоузлы: -pN1a - полностью удалены -pN1b - удалены неполностью	pMx - диагностика возможных отдаленных метастазов не проведена pM0 - отдаленные метастазы не выявлены pM1 - отдаленные метастазы выявлены

<p>разрыв опухоли, тромб в нижней полой вене, асцит, тромб в нижней полой вене, асцит, неполное удаление</p> <p>pT3a - остаточная опухоль определяется микроскопически по краю резекции</p> <p>pT3d - остаточная опухоль определяется макроскопически или наличие злокачественного асцита</p> <p>pT3c - биопсия опухоли</p> <p>pT4 - двусторонняя опухоль</p>		
---	--	--

Рабочая классификация по группам риска согласно SIOP-2001:

А. Для опухолей после проведения предоперационной ПХТ:

Опухоли низкого риска:

- мезобластическая нефрома;
- кистозная частично дифференцированная нефробластома;
- полностью некротическая нефробластома.

Опухоли среднего риска:

- нефробластома – эпителиальный тип;
- нефробластома – стромальный тип;
- нефробластома – смешанный тип;
- нефробластома – регрессивный тип;
- нефробластома – фокальная анаплазия.

Нефробластома высокого риска:

- нефробластома – бластемальный тип;
- нефробластома – диффузная анаплазия;
- светлоклеточная саркома;
- рабдоидная опухоль почки.

В. Для первично-диагностированных нефробластом:

Опухоли низкого риска:

- мезобластическая нефрома;
- кистозная частично дифференцированная нефробластома.

Опухоли среднего риска:

- не-анапластическая нефробластома и ее варианты;
- нефробластома – фокальная анаплазия.

Опухоли высокого риска:

- нефробластома – диффузная анаплазия;
- светлоклеточная саркома;
- рабдоидная опухоль почки.

Неблагоприятные факторы прогноза:

- опухолевая инвазия почечной вены;
- возраст ребенка;
- гистологическое строение нефробластомы;
- стадия заболевания;

- разрыв опухоли до или во время операции;
- наличие метастазов в лимфатических узлах и диссеминация опухоли.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: А [1]

1) Диагностические критерии:

Ведущие симптомы: Наиболее часто выявляется между 1 и 5 годами жизни, ассоциируются с пороками развития – аниридия, гемигипертрофия, урогенитальные пороки развития и т.п. Клинически опухоль Вильмса у внешне здорового ребенка обнаруживается матерью или педиатром во время обычного диспансерного наблюдения. Часто первым признаком заболевания является наличие в брюшной полости гладкой, иногда с неровной поверхностью, плотной, безболезненной опухоли. Другими неспецифичными симптомами проявления заболевания являются желудочно-кишечные расстройства, общее недомогание, лихорадка, боли в животе и повышение артериального давления, гематурия.

Жалобы и анамнез: Жалобы на опухолевидное образование в брюшной полости гладкой, иногда с неровной поверхностью, плотной, безболезненной опухоли. Другими неспецифичными симптомами проявления заболевания являются желудочно-кишечные расстройства, общее недомогание, лихорадка, боли в животе и повышение артериального давления, гематурия.

Анамнез: семейный анамнез опухолевых заболеваний и врожденных аномалий.

Физикальные обследования:

- Врачебный осмотр - выявление наличия опухолевых образований, врожденных аномалий (особенно мочеполового тракта и аниридии), измерение АД, веса, роста.
- Анамнез - регистрация общего состояния,
- семейный анамнез опухолевых заболеваний и врожденных аномалий.

Лабораторные исследования:

- ОАК (развернутый) – возможна анемия, ускорение СОЭ;
- ОАМ – возможна гематурия, протеинурия, лейкоцитурия;
- Биохимический анализ: определение уровня мочевины, креатинина, С-реактивного белка (возможно повышение данных показателей), общего белка (вероятна гипопроteinемия).
- ИФА на ВИЧ, ПЦР на ВИЧ при положительном результате ИФА
- ИФА на гепатиты;

Инструментальные исследования:

- Ультразвуковое исследование ОБП и забрюшинного пространства для выявления опухоли в трех измерениях и определение объема опухоли почки и изменений в противоположной почке и наличия опухолевого тромба в нижней полой вене;

Объем опухоли определяется по следующей формуле:

a = длина (см)

b = ширина (см)

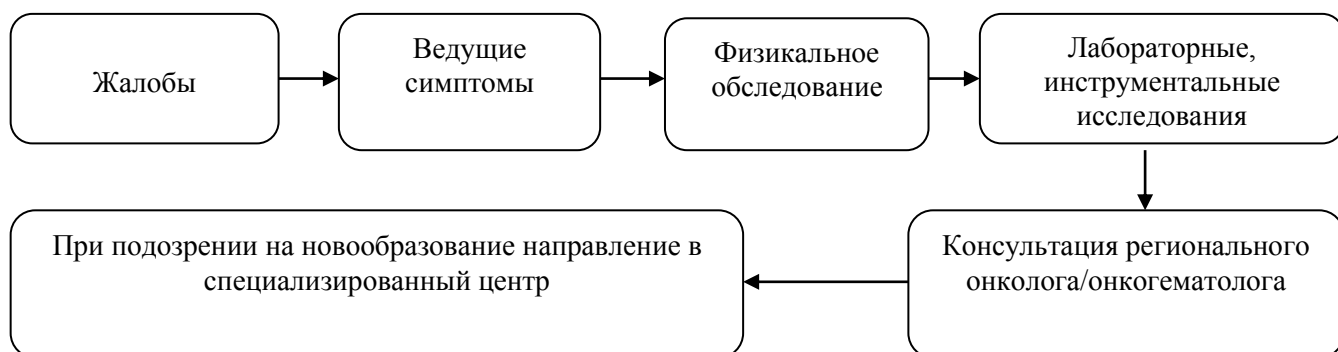
c = толщина (см)

V = объем

$$V = a \times b \times c \times 0.523 \text{ см}^3$$

- Р-графия грудной клетки в двух проекциях – для исключения метастатических поражения легких;

2) Диагностический алгоритм: (схема)



3) Дифференциальный диагноз:

	Нефробластома	Нейробластома	Рабдомиосаркома	Гепатобластома	Острые лейкозы
Важные клинические симптомы	Боли в животе, опухолевидное образование в брюшной полости гладкой, иногда с неровной поверхностью, плотной, безболезненной опухоли. Неспецифические симптомы: желудочно-кишечные расстройства, общие симптомы интоксикации, повышение АД, гематурия.	В зависимости от локализации первичной опухоли – односторонние пальпируемые опухолевые массы, миоз, птоз, энофтальм, вторичные опухоли орбиты с периорбитальными микрокровоизлияниями, диспепсические проявления, боли в животе, пальпируемая опухолевая масса в брюшной полости, нарушение функции органов малого таза, параплегии, увеличение лимфоузлов.	При расположении в забрюшинном пространстве возможно пальпируемое образование в брюшной полости и боли в животе. Но клинические проявления зависят от вида и степени поражения органа.	Пальпируемое образование в брюшной полости, снижение аппетита вплоть до анорексии, потеря веса, возможно желтуха, диспепсические проявления, лихорадка.	Симптомы интоксикации, гиперпластический синдром, анемический синдром, геморрагический синдром
Пик заболеваемости	1-6 лет	1-5 лет	2-6 лет 15-19 лет	Дети до 3 лет	2-6 лет 15-19 лет
	Основные специфические лабораторные данные				
Лактатдеги	+	+	+	-	-

дрогеназа					
Щелочная фосфатаза	+	-	-	-	-
Креатинин и мочевины	+	-	-	-	++
Ферритин	-	+	-	-	-
Катехоламины	-	+	-	-	-
Нейрон специфическая энолаза	-	+	-	-	-
Альфафетопротеин	-	-	-	+	-
ХГЧ	-	-	-	+	-
УЗИ брюшной полости (наличие лимфоузлов в брюшной полости)	+	+	+	+	+
КТ, МРТ (наличие лимфоузлов и инфильтраций)	+	+	+	+	++
Миелограмма (наличие бластных клеток)	-	-	-	-	+

4) Тактика лечения А [1]: На уровне ПМСП рекомендуется проводить анальгетическую, дезинтоксикационную и при необходимости антибактериальную терапию. Специфическая терапия не предусмотрена.

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: смотрите пункт 12, подпункт 5.

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях: согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация узких специалистов - по показаниям.

6) Профилактические мероприятия:

- онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети, педиатров, детских хирургов;
- профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колоностимулирующая, дезинтоксикационная и т.д., профилактика пневмоцистной пневмонии – при опухолях из группы высокого риска).

7) Мониторинг состояния пациента А [1]:

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них;
- 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 заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполнение – учетной формы “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, направлено 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 выявление и направление пациента с онкопатологией в специализированное онкопедиатрическое учреждение.

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

10.1 Показания для плановой госпитализации: проведение дальнейшего обследования и лечения пациента с злокачественным новообразованием почки в специализированном медицинском учреждении.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

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, таких пациентов также необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства в профильное отделение.

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

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

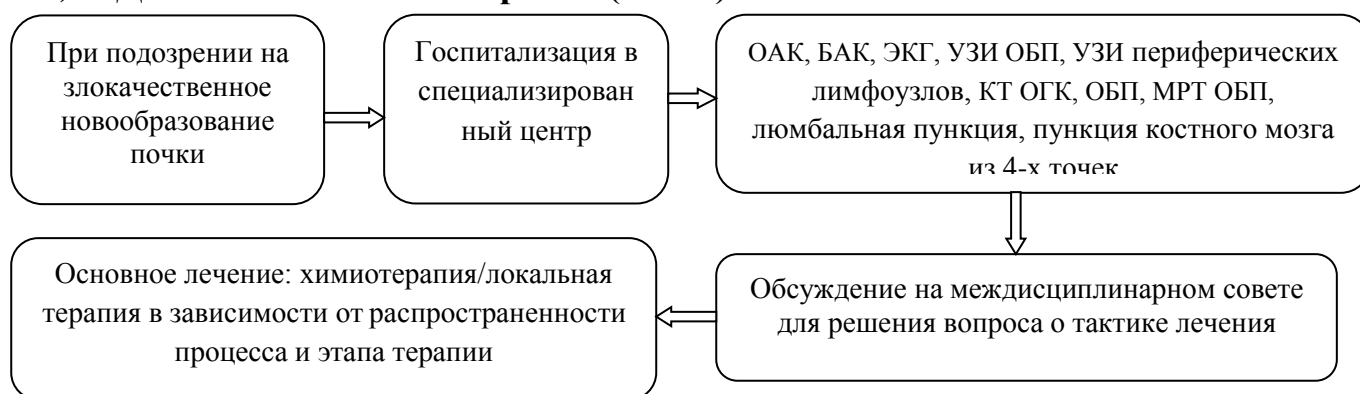
2) **Медикаментозное лечение:** обезболивающая терапия, жаропонижающая терапия, инфузионная терапия при необходимости. При наличии показаний госпитализация в стационар по месту жительства.

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

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:**

Жалобы и анамнез, Физикальное обследование, лабораторные исследования, инструментальные исследования - смотрите пункт 9, подпункт 1.

2) **Диагностический алгоритм: (схема)**



3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- врачебный осмотр - выявление наличия опухолевых образований, врожденных аномалий (мочеполового тракта), измерение АД, веса, роста;
- лабораторные исследования – общий анализ крови – 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;
- Ультразвуковая томография для выявления опухоли почки и изменений в противоположной почке и наличия опухолевого тромба в полой вене;
- Компьютерная томография грудной полости – для исключения метастазирования в лёгких;
- Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением – для уточнения распространенности основного процесса в почке, исключения метастазирования в другие органы брюшной полости, лимфатические узлы;
- МРТ брюшной полости с контрастным усилением для уточнения распространенности основного процесса в почке, исключения метастазирования в другие органы брюшной полости, лимфатические узлы;

- Онкомаркеры для дифференциальной диагностики с нейробластомой: NSE в крови, суточная экскреция с мочой катехоламинов (ГМК, ВМК);
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения;
- клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- гистологическое исследование опухоли – для определения гистологического варианта опухоли, степени регрессии и дифференцировки и для определения терапевтически индуцированного патоморфоза;
- определение группы крови и резус-фактора – учитывая возможное переливание на фоне проводимого спецлечения;
- 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.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Нейросонография – перед планированием и на фоне химиотерапии детям до 1 года;
- диагностическая люмбальная пункция – диагностика поражения ЦНС;
- анализ спинно-мозговой жидкости – количество клеток, содержание глюкозы, белков, тумор клеток;
- цитогенетическое исследование костного мозга - определение хромосомных нарушений;
- молекулярно-генетическое исследование костного мозга и опухоли – выявление амплификации гена N-MYC является важным критерием для определения тактики терапии и решения вопроса о необходимости аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- ЭхоКГ – при нарушении на ЭКГ, болях за грудиной, при полисерозитах для оценки функции сердечной деятельности;
- ИФА на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, зостер, аспергиллы, вирусный гепатит В и С, краснуху, токсоплазмоз – при развитии инфекционных осложнений;
- Электромиография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- Определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- Коагулограмма (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику) – для выявления дискоагуляции, учитывая токсичность спец.терапии, перед оперативным вмешательством;
- Коагулограмма (РФМК, этаноловый тест, антитромбинIII, агрегации тромбоцитов) – при подозрении на дискоагуляцию;
- Иммунограмма – риск развития септических осложнения на фоне аплазии кроветворения;
- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен при невозможности установки центрального подключичного катетера;
- Аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;

- ПЭТ-КТ – для оценки распространенности процесса;
- Рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
- Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- Бактериологические исследования (крови на бактериемию, на грибы, мазок зева, носа, мочи, кала, раны, ротовой полости и др.) 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.
- Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- Консультация узких специалистов по показаниям.

5) Тактика лечения А [1]:

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- усиленное питание – 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;
- при агранулоцитозе туалет полости рта поролоновыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером. Необходимо использовать желательнее центральные катетеры из тефлона (смена катетера по леске запрещается);

Примечание*: В большинстве случаев неудачи и перерывы в индукционной ПХТ связаны не просто с дефектами сопроводительной терапии, а с нарушением элементарных правил санитарно-эпидемического режима и наблюдения за больным, которые ведут к ухудшению прогноза долгосрочной выживаемости пациента.

Медикаментозное лечение – по Протоколу SIOP Wilms tumor 2001:

Перечень основных лекарственных средств:

- винкристин; актиномицин; доксорубицин; циклофосфан; карбоплатин; этопозид; уромитексан.

Предоперационная химиотерапия по программе SIOP проводится у больных в возрасте старше 6 мес. и младше 16 лет. Целью предоперационной химиотерапии является повышение числа больных с послеоперационной стадией I и уменьшение разрыва опухоли во время операции, уменьшение объема послеоперационной ПХТ, выявление «хороших ответов» и выявление «резистентной опухоли». Дозировка препаратов рассчитывается на площадь поверхности тела. Для детей с весом менее 12 кг – доза редуцируется на 2/3 полной дозы. Для пациентов младше 6 месяцев используется 50% дозы приведенной в протоколе.

Предоперационная химиотерапия:

При I-III стадиях предоперационная химиотерапия выполняется в течение 4-х недель:

- винкристин 1.5 mg/m² (max доза 2 mg) каждую неделю в течение 4 недель (в общем 4 дозы);
- актиномицин D 45 мкг/кг (max доза 2 mg) - 1 и 3 недели (в общем 2 дозы).

При IV стадии предоперационная химиотерапия выполняется в течение 6 недель тремя химиопрепаратами:

- винкристин 1.5 mg/m² (max доза 2 mg) каждую неделю в течение 6 недель (в общем 6 доз);
- актиномицин D 45 мкг/кг (max доза 2 mg) - 1, 3 и 5 недели (в общем 3 дозы);
- доксорубин 50 mg/m² - в 1-й день 1 и 5 недели (в общем 2 дозы).

Введение Актиномицина D отсрочивается при уровне нейтрофилов < 1.0 x 10⁹/л и тромбоцитов < 100 x 10⁹/л.

Оперативное лечение проводится на 5-6 неделе лечения.

Послеоперационная химиотерапия:

Послеоперационная химиотерапия выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии опухоли.

При I стадии и низкой степени активности злокачественности послеоперационная химиотерапия не проводится.

Тактика лечения согласно группам риска

Группы риска	Размер опухоли	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Группа низкого риска	Все	В дальнейшем в лечении не нуждается	AV-2	AV-2
Группа среднего риска объем опухоли	Все <500мл	AV-1	AVD R< AV-2	RT/AVD R< RT/AV-2
Группа высокого риска объем опухоли	Все ≥500мл	AVD	Высокий риск + RT	Высокий риск + RT

РЕЖИМ AV-1:

Стадия I, только группа среднего риска:

- винкристин 1.5 mg/m² (max доза 2 mg) каждую неделю в течение 4 недель (в общем 4 дозы). Первая доза препарата вводится после восстановления перистальтики кишечника после операции в течение 21 дня после окончания предоперационной ПХТ;
- актиномицин D 45мкг/kg (max доза 2 mg) на 2 нед (7-й день).

Введение Актиномицина D отсрочивается при уровне нейтрофилов <1.0 x 10⁹/л и тромбоцитов < 100 x 10⁹/л.

Проведение монотерапии Винкристином возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

Оба препарата вводятся внутривенно струйно.

РЕЖИМ AVD:

Стадия I, опухоли высокого риска; Стадия I, опухоли среднего риска объемом ≥ 500 ml;

Стадия II, опухоли среднего риска объемом < 500 ml (также эпителиальные и стромальные ≥ 500 ml);

Стадия III, опухоли среднего риска объемом < 500 ml (также эпителиальные и стромальные ≥ 500 ml).

- винкристин $1,5 \text{ mg/m}^2$ (max доза 2 mg) каждую неделю в течение 8 недель (в общем 8 доз). Первая доза препарата вводится после восстановления перистальтики кишечника после операции в течение 21 дня после окончания предоперационной ПХТ. Далее Винкристин назначается в 1 день следующих недель: 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 – в общем 12 доз Винкристина;

- актиномицин D 45 мкг/кг (max доза 2 mg) на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 неделях (в общем 9 доз);

- доксорубин 50 mg/m^2 - 4-6 часовая инфузия каждые 6 недель начиная с 2 недели, параллельно с Актиномицином D и второй дозой Винкристина. Последующие дозы вводятся на 8, 14, 20 и 26 неделях, т.е. 5 доз в общем – общая доза 250 mg/m^2 .

Общая длительность адъювантной ПХТ – 27 недель.

Введение актиномицина D и доксорубина отсрочивается при уровне нейтрофилов $< 1.0 \times 10^9/\text{l}$ и тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Проведение монотерапии Винкристином возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

РЕЖИМ AV-2:

Стадия II, опухоли низкого риска; Стадия II, опухоли среднего риска объемом < 500 ml (также эпителиальные и стромальные ≥ 500 ml);

Стадия III, опухоли низкого риска; Стадия III, опухоли среднего риска объемом < 500 ml (также эпителиальные и стромальные ≥ 500 ml).

- винкристин 1.5 mg/m^2 (max доза 2 mg) каждую неделю в течение 8 недель (в общем 8 доз). Первая доза препарата вводится после восстановления перистальтики кишечника после операции в течение 21 дня после окончания предоперационной ПХТ. Далее Винкристин назначается в 1 день следующих недель: 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27– в общем 12 доз Винкристина.

- актиномицин D 45 мкг/kg (max доза 2 mg) на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 неделях (в общем 9 доз).

Введение актиномицина D отсрочивается при уровне нейтрофилов $< 1.0 \times 10^9/\text{l}$, и тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Проведение монотерапии Винкристином возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

Общая длительность адъювантной ПХТ – 27 недель.

Режим лечения группы «ВЫСОКОГО РИСКА» :

Стадия II, III все опухоли ВЫСОКОГО РИСКА и только опухоли средней злокачественности II стадии объемом опухоли ≥ 500 мл (кроме эпителиальной и стромальной опухоли).

Предусматриваются два альтернативных курса химиотерапии. Обе комбинации состоят из 2 агентов. Первый курс начинается сразу после

восстановления в послеоперационном периоде. Необходимо начинать вместе с ЛТ и 21 день спустя последнего введения НПХТ.

Порядок блоков ПХТ может меняться чтобы избежать назначения доксорубина в течение 14 дней во время прохождения ЛТ.

- циклофосфан 450 mg/m^2 3 дня подряд с доксорубином 50 mg/m^2 в 1 день курса (в общем 6 курсов) с 6 недельными интервалами, т.е. недели 1, 7, 13, 19, 25 и 31. Доксорубин назначается после 1 дозы циклофосфана.
- этопозид (VP16) 150 mg/m^2 3 дня подряд с карбоплатином 200 mg/m^2 также 3 дня подряд (в общем 6 курсов) с 6 недельными интервалами начиная с 4 недели, т.е. недели 4, 10, 16, 22, 28 и 34.

Длительность инфузии для циклофосфана и карбоплатина 1 час, для этопозиды 4 часа, для доксорубина 4-6 часов.

Для начала каждого курса ПХТ уровень нейтрофилов должен составлять $< 1.0 \times 10^9/\text{l}$, и тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Кумулятивные суммарные дозы химиопрепаратов:

- кумулятивная суммарная доза этопозиды 2700 mg/m^2 ;
- кумулятивная суммарная доза карбоплатина 3600 mg/m^2 ;
- кумулятивная суммарная доза циклофосфамида 8100 mg/m^2 ;
- кумулятивная суммарная доза доксорубина 300 mg/m^2 .

Послеоперационная лучевая терапия:

Лучевая терапия проводится после получения гистологического заключения и установления стадии во время операции, параллельно послеоперационной ПХТ, начинается на 2-3 неделе после туморнефрэктомии. Облучение проводится на линейном ускорителе 4-6 MV. Длительность составляет 7-10 дней.

Объем облучения зависит от результатов операции и во всех случаях выполняется тщательное экранирование печени, селезенки и противоположной почки.

Показаниями послеоперационной локальной лучевой терапии с облучением ложе опухоли являются:

- стандартный риск нефробластомы, III стадия (поражение регионарных лимфоузлов, разрыв опухоли, неполное удаление опухоли);
- высокий риск (высокая степень злокачественности опухоли), стадия II (за исключением blastemreicher подтип) и III стадии;
- стадия IV и V - в зависимости от локальной стадии.

В связи с неблагоприятным прогнозом подтипа blastemreichen на возникновение метастазов и из-за риска локального рецидива, эта опухоль требует в отличие от других опухолей высокой злокачественности стадии II локальной радиотерапии. То же самое относится и к Linkblog. Опухоли промежуточной злокачественности и опухоли объемом $\geq 500 \text{ ml}$ из локальной стадии III также облучаются.

Суммарная доза зависит от стадии и гистологии опухоли. Фракционирование дозы зависит от возраста ребенка и объема опухоли.

Стадия III, средняя злокачественность: 14,4 Гр. У пациентов с неполной элиминацией или неоперабельных метастазах: 10,8 Гр, т.е. общая доза составляет 25,2 Гр.

Стадия II и III, высокая злокачественность: 25,2 Гр. У пациентов с неполной элиминацией или неоперабельных метастазах - 10,8 Гр, т.е. общая доза составляет 36 Гр.

В случаях интраперитонеального разрыва опухоли вся брюшная полость облучается до 20 Гр (экранизация здоровой почки после 12 Гр.). Разовая доза лучевой терапии составляет 1,8-2,0 Грей, при большом объеме облучения – 1,5 Грей. Ложем опухоли является контур почки, а также подлежащие ткани вовлеченные в опухолевый процесс. Для включения в область облучения большего количества пораженных зон (например, парааортальные лимфатические узлы, вовлеченные в опухолевый процесс) порталы должны быть расширены. У всех пациентов IV стадии высокого риска проводится облучение: при локальной I стадии – только метастазы в легкие или другие органы, при II и III стадиях – локальное облучение ложа опухоли и метастазы в легкие. При метастазах в головной мозг доза облучения - 25,5 Гр. Может быть повышение дозы еще на 4,5 Гр. При наличии метастазов в легкие после химиотерапии облучаются оба легких в дозе 15 Грей, отдельные участки легких могут быть дополнительно облучены 5 -10 Гр (на зону остаточной опухоли). При метастазах в печень – доза 20 грей.

Доза всех химиопрепаратов на фоне лучевой терапии редуцируется на 1/3.

Сопроводительная терапия:

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) комплекс метаболических расстройств, возникающий в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов.

При распаде опухолевых клеток образуются продукты окисления пуриновых оснований (ксантин, гипоксантин и мочевая кислота), калий и фосфат. В результате происходит 4 метаболических нарушения: гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия и гипокальциемия, приводящие к почечной недостаточности.

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

- аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение от 3 - 8 дней.
- Инфузионная терапии:
 - Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки;
 - 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1:1.
- удельная плотность мочи < 1010;
- контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием, с потоотделением, по дренажам – при наличии асцита/плеврита
- контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки, у детей младшего возраста 4 раза в сут;
- при недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин;

- инициальная инфузия не должна содержать калия, желательна умеренная гипокалиемия (3-3,5 ммоль/л);
- защелачивание мочи: р-р соды (NaHCO_3) 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией);
- регулирование необходимого объема NaHCO_3 соответственно рН мочи;
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость мочевого кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов;
- лабораторный контроль каждые 6-12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , мочевого кислоты, креатинин, мочевого кислоты, белок, альбумин.

Гиперурикемия:

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина;
- при появлении в доступности разбуриказы последняя назначается всем больным перед началом циторедуктивной фазы.

Гиперкалиемия - при $\text{K} > 6$ ммоль/л:

- подготовка пациента к гемодиализу;
- при неотложных состояниях: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Е/кг инфузией свыше 30 минут.
- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + Р-р NaHCO_3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно;
- при $\text{K} > 7$ ммоль/л: - гемодиализ! если есть техническая возможность

Гиперфосфатемия ($\text{P}^{++} > 1,5 \mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл):

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- рН мочи не должен быть более 7,0!;
- назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг внутрь (для связывания фосфатов пищи);
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии);
- при фосфате > 10 мг/100 мл (5 $\mu\text{mol/l}$) или фосфат кальция $> 6,0$ ммоль/л – экстренное проведение гемодиализа.

Гипокальциемия:

Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

- глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии);

- NB! контроль концентрации Mg^{++} . При гипомагниемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

Олиго-/анурия: выделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час

“Обычное” определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание, особенно K^+ , при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости.

На УЗИ: для оценки состояния почек и мочевыводящих путей

Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочевиная кислота, фосфат;

Выявление в моче: кристаллов уратов, кристаллов фосфата кальция

терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $K^+ > 6$ mmol/L.

Показания к гемодиализу:

- $K^+ > 7$ mmol/L или подъем > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0$ ммоль/л;
- отделение мочи менее 50 мл/м² в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час;
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей.

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 полного курса основной терапии:
- 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 (предпочтительно ротовой душ), при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами;

- профилактика запоров и пареза кишечника – необходимо ежедневная дефекация; при запорах лактулоза per os 5-15 мл x 3 раза в день (или другие слабительные препараты). Очистительная клизма - в исключительных случаях, больным в состоянии аплазии;
- при появлении признаков стоматита – к базовой терапии необходимо добавить флюконазол 4-5 мг/кг в день (в день введения винкристина не назначается) и цикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в;
- при развитии распространённого некротического стоматита показана системная противогрибковая и антибактериальная (а/б) терапия;
- при открытых повреждениях кожи и слизистых оболочек не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал) – снижает процесс заживление;
- при наличии болевого синдрома - 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 стула.
- 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: G-CSF 5-10 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 дезинфицирующих растворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;
- обязательное соблюдение личной гигиены ухаживающих за больным (родители, посетители, 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), не рекомендуется забор крови из периферической вены;
 - 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 грудной клетки;
- 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:

Общий принцип лечения:

- стартовая комбинация включает бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином;
- приемлемы следующие сочетания:
 - цефтазидим+амикацин;
 - тазоцин+амикацин;
 - цефепим+амикацин;
 - монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть 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 - инициальная комбинация – ванкомицин внутрь 20 мг/кг в сутки. При необходимости назначение метронидазола (внутри и/или в/в);
- при тяжелом стоматите 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 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 сделать биохимический анализ крови (электролиты, креатин). 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 H_2 -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 является:

- 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:

Трансфузия тромбоцитарной массы:

Тактика трансфузии тромбоцитарной массы должна быть различна при:

- неосложненной тромбоцитопении;
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений - инфекции, язвенные поражения ЖКТ, открытые раны;
- тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций: катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий. Для проведения костно-мозговых пункций (подвздошные кости) ограничений нет.

Трансфузия тромбоцитарной массы при тромбоцитопении при отсутствии осложнений программного лечения проводится только при наличии геморрагического синдрома или тромбоцитах $< 10\ 000/\text{мкл}$.

Количество переливаемой тромбоцитарной массы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза - $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов).

В случае бактериального сепсиса в период аплазии кроветворения показано переливать препараты тромбоцитов при их снижении в крови ниже 30 тыс/мкл.

При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбоцитарная масса переливается также если тромбоцитов менее 30 тыс/мкл (по установкам стационара)

При массивном геморрагическом синдроме, дефиците факторов свертывания можно рассмотреть возможность введения факторов крови.

Трансфузия эритромаcсы:

Гемоглобин необходимо поддерживать на уровне > 80 г/л. При риске массивных кровотечений (эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения) необходимо поддерживать Нв > 100 г/л. При наличии дыхательной недостаточности уровень гемоглобина должен превышать 110 г/л. Доза переливаемой эритромаcсы – 10-20 мл/кг. Можно рассмотреть возможность использования эритропоетина.

Трансфузия альбумина: При наличии отечного синдрома и гипопротеинемии Приказа МЗ РК №501 от 26.07.2012г.

Трансфузия СЗП: При развитии ДВС-синдрома.

Адекватная анальгезия: смотреть Приложение по Паллиативной помощи.

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства, согласно приложения 1 к настоящему КП.

Основные принципы хирургического лечения:

Рекомендуется выполнение радикальной операции с одномоментным удалением всей ткани опухоли.

При односторонней нефробластоме производится туморнефроуретерэктомия. Туморнефроуретерэктомию выполняют из срединной лапаротомии. Выбор любого иного доступа является грубой ошибкой, так как только срединная лапаротомия обеспечивает достаточные возможности для ревизии брюшной полости, туморнефроуретерэктомии и удаления пораженных метастазами лимфатических узлов. При опухоли больших размеров, прорастающей в соседние органы (диафрагму, печень), необходимо выполнение торакофрениколапаротомии. Удаление опухоли производится единым блоком. Необходимо обращать особое внимание на предупреждение интраоперационного разрыва опухоли и заблаговременную перевязку сосудов печени. Перевязку и пересечение мочеточника следует производить после его мобилизации как можно дистальнее.

На операции должна быть выполнена комплексная ревизия органов брюшной полости, включающая ревизию печени и контрлатеральной почки.

Все лимфатические узлы должны быть исследованы и маркированы. При наличии увеличенных лимфоузлов в забрюшинном пространстве, парааортальных, мезентераильных, в воротах печени, подвздошных и т.д., необходимо выполнить их биопсию. Если лимфатические узлы интактны, удаляются один или более лимфатических узлов для морфологического исследования.

При отсутствии полной регрессии легочных метастазов после химиотерапии выполняется стерно- или торакотомия с удалением легочных метастазов, в случае из резектабельности.

Другие виды лечения: нет.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
--

ПОКАЗАНИЯ К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ЛТ)

Показания к пост-операционной боковой ЛТ:

- Гистологически средняя степень риска, III стадия (поражение лимфоузлов N+, остаточные явления болезни после операции, разрыв опухоли)

- Высокая степень риска, II стадия, за исключением бластемного типа
- Высокая степень риска, III стадия
- IV и V стадии в соответствии с локальной стадией

Показания к пост-операционной абдоминальной ЛТ:

ЛТ всей брюшной полости показана при ДИФФУЗНОЙ внутрибрюшной опухоли или МАКРОСКОПИЧЕСКОМ предоперационном или периперативном разрыве.

Следует как можно скорее начинать абдоминальную/боковую ЛТ в течение 2 недель после абдоминальной операции. Если предполагается провести операцию по удалению легочных метастазов или легочную ЛТ, то следует отложить проведение абдоминальной ЛТ. В случае проведения операции на легких абдоминальная ЛТ начинается после этой операции. Если же операция на легких не проводится, то абдоминальная ЛТ начинается после недели 9 с легочной ЛТ или без нее.

Показания к легочной ЛТ:

Остаточная опухолевая ткань в легких видна на РГ грудной клетки или КТ-снимке после завершения предоперационной химиотерапии. Если есть сомнения по поводу природы легочного узелка (например, одиночный узелок не изменился под влиянием предоперационной химиотерапии), то следует рассмотреть хирургическое удаление перед вынесением окончательного решения о необходимости облучения.

Полное выздоровление: РГ или КТ-снимок грудной клетки не выявили никаких патологий.

ЛТ также показана при гистологической первичной опухоли высокой степени риска, несмотря на метастатическую реакцию (за исключением высокой степени риска ввиду бластемного преобладания, что следует обсудить с координаторами исследования).

Показания к ЛТ печени:

Печеночные метастазы, которые не полностью реагируют на химиотерапию и не могут быть полностью удалены с «негативными краями».

Показания к ЛТ других локализаций метастазов:

Пациентов с гематогенными метастазами в мозге (ЛТ всего мозга) и/или с костными метастазами (фокальная ЛТ) на момент постановки диагноза следует лечить соответствующими видами ЛТ, вне зависимости от реакции на химиотерапию.

Цели лучевой терапии

- Осуществление контроля над абдоминальными заболеваниями у пациентов, которые подвержены значительному риску.
- Усиление контроля над легочными метастазами у пациентов, которые не достигли полного выздоровления.
- Усиление контроля над метастазами в печени у пациентов, которые не достигли полного выздоровления после химиотерапии или операции (резекции R1 и R2).
- Усиление контроля над метастазами в мозге.
- Усиление контроля над костными метастазами.

Оборудование

Способ воздействия: линейный ускоритель фотонов. Если нет в наличии, можно использовать излучатель на основе Кобальт-60.

Энергия фотонов обычно равна 4-6 мВ.

Объем облучаемых тканей

Объем облучаемых тканей определяется в соответствии с рекомендациями ICRU 50 и ICRU 62 (1).

Локализация первичной опухоли и почки при боковой/абдоминальной ЛТ:

Для планирования ЛТ необходимо определить точную локализацию опухоли до операции в соответствии с предоперационным контрастным КТ-снимком.

Во время операции границы опухоли и почки должны быть обозначены клипсами, и если есть области с подозрением на неполное удаление образования, то они также должны быть обозначены клипсами (клипсы должны быть сделаны из материала, не мешающего работе КТ и МРТ).

Если нет возможности сделать предоперационный контрастный КТ-снимок, следует руководствоваться вышеуказанными пунктами для установления положения и размера опухоли.

Обозначение краев опухоли/почки является, возможно, самым важным способом установления положения и размера опухоли наряду с хирургическими и гистопатологическими отчетами.

По бокам, снизу и сверху от этих клипс следует сделать отступ в 1 см. Медиальный край всегда охватывает полную ширину тела позвонков.

При предоперационном или интраоперационном разрыве анатомическая локализация и внутрибрюшная полость (внутри/заднебрюшинная) должны быть четко обозначены в хирургической заметке или графике. Следует указать проникновение в периренальный жир с вовлечением лимфатических узлов, неполную макроскопическую резекцию, микроскопические или макроскопические разрывы.

Если осталась макроскопическая опухоль, то для отображения (ее размера и очертаний) можно провести пост-операционную КТ брюшной полости.

Симуляция:

Все пациенты пройдут процедуру симуляции с традиционным или КТ-симулятором. Все пациенты будут наблюдаться в положении лежа на спине. Индивидуальные блоки переносятся на имитационных снимки и проверяются на симуляторе. По возможности все критические органы будут изолированы.

Клинический объем облучаемых тканей:

Боковая ЛТ:

КООТ: Включает в себя размеры пост-химиотерапевтической и предоперационной макроскопической опухоли и почки в соответствии с хирургическими и гистопатологическими протоколами и с их размерами на КТ/УЗИ-снимке. Граница КООТ равна 1 см.

Если нет предоперационного КТ-снимка, то КООТ обозначается клипсами на границах опухоли и почки, которые устанавливаются хирургом во время операции. Отступ от клипс в 1 см является границей КООТ.

Объем, подлежащий лечению, должен проходить через срединную линию, чтобы обеспечить равномерное облучение полной ширины тела позвонков

Дополнительные дозы при остаточных явлениях макроскопической болезни

КООТ: должен включать участок макроскопических остаточных явлений после операции с границей в 1 см. Если есть показание к ЛТ парааортальных лимфоузлов, то граница краниальной области должна приходиться на грудной позвонок на уровне T-10-TV-11, в то время как почти 50% чревного ствола отходит от аорты на уровне ножки 12-го позвонка.

Весь объем позвоночных тел тоже должен получать равномерную дозу облучения.

ЛТ всей брюшной полости

КООТ: включает все органы брюшной полости и брюшину, расположенных в области от купола диафрагмы до тазового дна (нижняя граница запирающего отверстия).

Легочная ЛТ

КООТ: включает оба легких вместе с верхушками и реберно-диафрагмальными впадинами. Если также будет показана абдоминальная ЛТ, то обе области должны быть тщательно выровнены во избежание пробелов или наложений.

ЛТ печени

КООТ: включает участок с не полностью вырезанной опухолью с границей в 2 см.

ЛТ мозговых метастазов

КООТ: облучается весь мозг.

ЛТ гематогенных метастазов в кости

КООТ: При костных метастазах не обязательно облучать всю кость. Участок облучения включает потенциальное место с опухолью, которую видно на снимках, с границей не менее 3 см со всех сторон.

Планируемый объем облучаемых тканей (ПООТ)

Определение границ для ПООТ зависит от правил конкретного отдела. В целом, устанавливаются следующие границы:

Внутренний край: 1 см для дыхательных движений.

При левосторонних опухолях ЛТ сердца по возможности следует избегать.

Дозы облучения

Предписание: срединная плоскость центральной оси параллельно расположенных областей (определение ICRU 50).

Боковая ЛТ

Суммарная доза зависит от стадии и патологии. Доза за фракцию обусловлена возрастом ребенка и задействованной областью облучения.

III стадия, промежуточный риск: 14,4 Гр

Дополнительная доза при остаточных явлениях макроскопической болезни после операции: 10,8 Гр (суммарная доза 25,2 Гр). Пациенты с «положительными» лимфоузлами должны получать дополнительную дозу облучения для парааортальных лимфоузлов.

II стадия, III стадия, высокий риск: 25,2 Гр

Дополнительная доза для остаточных явлений макроскопической болезни: 10,8 Гр

ЛТ всей брюшной полости:

Вся брюшная полость должна получить дозу облучения не более 21 Гр, и следует рассмотреть возможность дополнительной дозы для ограниченного участка (как при боковой ЛТ). Доза за фракцию должна быть понижена до 1,5 Гр.

На время абдоминальной лучевой терапии следует назначить молочную и безглютеновую диету.

Для детей младше одного года следует уменьшить дозу до 10-12 Гр.

ЛТ мозга:

Весь мозг получает дозу облучения в 25,5 Гр. Возможна небольшая дополнительная доза (4,5 Гр).

ЛТ печени:

Возможна доза в 20 Гр для участка с R1 резекцией метастазов.

ЛТ кости:

При костных метастазах доза облучения метастаза равна 30 Гр.

Легочная ЛТ:

При полной ЛТ легких суммарная доза равна 15 Гр для обоих легких (с учетом тканевой неоднородности). Доза за фракцию равна 1,5 Гр и доставляется в течение 10 лечебных дней. Следует рассмотреть целесообразность дополнительной дозы в 10-15 Гр для участков с выявленными после операции макроскопическими остаточными явлениями.

Рекомендации по режиму облучения

Ежедневная доза

Доза за фракцию устанавливается лечащим онкологом-рентгенологом и зависит от возраста ребенка и задействованной области облучения.

Боковая ЛТ

Доза за фракцию равна 1,8 Гр, но может быть понижена при облучении больших участков (например, всей брюшной полости).

Общая абдоминальная ЛТ

Доза за фракцию составляет 1,5 Гр, но может быть понижена до 1,25 Гр для детей младше 2 лет и при токсичности.

Полная ЛТ легких

Доза за фракцию равна 1,5 Гр (с учетом однородности)

ЛТ мозга: Доза за фракцию 1,5 Гр.

ЛТ печени: Доза за фракцию 1,5 Гр.

Костные метастазы: Доза за фракцию 3 Гр.

Количество фракций в день

Ежедневная фракция, 5 дней в неделю, понедельник-пятница.

Отдых/Перерывы:

Продолжительность отдыха должна быть сведена к абсолютному минимуму. Перерывы на обслуживание медицинской техники и государственные праздники должны осуществляться только в случае крайней необходимости.

Перерывы из-за миелотоксичности:

- следует прервать ЛТ, если число нейтрофилов падает ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, и не возобновлять, пока показатель не достигнет хотя бы $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- следует прервать ЛТ, если число тромбоцитов падает ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, и не возобновлять, пока показатель не достигнет хотя бы $50 \times 10^9/\text{л}$.

Во время ЛТ гемоглобин должен поддерживаться на уровне 10 г/дл минимум и при необходимости скорректирован в соответствии с переливанием.

Можно использовать Г-КСФ, если число нейтрофилов падает ниже 0,5, и продолжать его, пока показатель не станет больше 1,0.

Согласование доз и справочно-информационные ресурсы (ICRU 50)

Изменение дозы в пределах объема облучаемых тканей не должно превышать - 5 % - + 7% описанных доз.

Способ лечения:

В целом, пациенты будут наблюдаться в положении лежа.

Сохранений здоровых тканей:

Доза для критических органов:

Сохранившаяся почка: доза для сохранившейся почки не должна превышать 12 Гр.

Печень: доза для всей печени не должна превышать 20 Гр. Доза, превышающая 20 Гр, может быть применена только для участка, составляющего меньше половины объема печени.

Легкие: полная доза для легких не должна быть больше 15 Гр во фракциях по 1,5 Гр (с учетом неоднородности). Доза, превышающая 15 Гр, может быть применена только для участка, составляющего менее 25% объема легких.

Защита

Суставы: при легочной ЛТ плечевые суставы должны быть защищены. При ЛТ всей брюшной полости следует защитить тазобедренные суставы.

Лучевая терапия легких

IV стадия: Легкие

Объем облучаемых тканей охватывает оба легких, включая реберно-диафрагмальные углубления.

Если предполагается проведение локальной абдоминальной лучевой терапии, легочные и абдоминальные мишени отображаются на том же снимке. Если происходит наложение мишеней, то следует решить вопрос о стыковке двух примыкающих областей облучения. Следует обратить особое внимание на частоту появления осложнений, вызванных лучевой терапией, при лечении больших объемов тканей.

Примеры типичных объемов облучаемых тканей и зон облучения: легкие, IV стадия (относительно анатомических ориентиров) Рис. 5

Краниальная граница: включая верхнюю часть легкого (несколько см над ключицей)

Краниальная и латеральная границы: включая легкое при защите плечевой области

Каудальная граница: включая нижнюю часть реберно-диафрагмальных синусов: например, 2-4 см ниже диафрагмы, видимой на рентгене, в сильной зависимости от фазы дыхания, которая видна на латеральных впадинах или на поперечной флюороскопии.

Латеральные границы: включая стенки грудной клетки

Дополнительное облучение: 5-10 Гр, направленные на опухолевые остатки, видимые на момент начала лучевой терапии. Если они сильно распространены, то 5 Гр для всего легкого (до 20 Гр). При облучении очень маленьких детей необходимо максимально защитить легочную ткань.

Органы, подверженные риску:

Костные и мягкие ткани

Точно не известно, в какой степени доза облучения в 15 Гр ослабит рост костных и мягких тканей у детей младшего возраста. Можно предположить, что, если появится такое ослабление, оно не будет представлять большую клиническую значимость. Ухудшение будет значительней, если доза облучения будет равна 30 Гр.

Всегда следует включать **весь позвоночный столб** в зону облучения, во избежание неоднородного облучения, которая часто приводит к сколиозу. Тем не менее, зона облучения не должна включать большие части контралатеральной почки.

Подвздошная кость растет из апофиза **подвздошного гребня**. Чтобы предотвратить ассиметричный рост подвздошной кости, доза облучения по апофизарной линии не должна превышать 15 Гр.

Эпифизарные линии вертлужной впадины не удастся сохранить, если будет проводиться соответствующее облучение всей внутрибрюшной полости («абдоминальная ванна»).

Головка бедренной кости не должна быть включена в зону лечения, поскольку она не находится в объеме облучаемых тканей, и скольжение эпифиза бедра будет являться возможным последствием лучевой терапии у детей младшего возраста.

При лучевой терапии легких **плечо** не включается в зону лечения.

Полностью избежать облучения **мягких тканей** не удастся по техническим причинам. Кожа защищается благодаря эффекту накопления мегавольтных лучей. Шанс на сохранение подлежащей мягкой ткани увеличивается при применении мегавольтной энергии.

Печень

Стойкость печени к излучению зависит от суммарной дозы и объема облучаемых тканей. При облучении всей печени доза от 15 до 20 Гр не способна самостоятельно спровоцировать появление серьезных побочных действий и показана при облучении всей брюшной полости (15 Гр), также она может быть назначена в некоторых случаях обширных правосторонних опухолей. Если показано дополнительное облучение в верхней правой области брюшной полости, то минимум одна четверть печени должна быть защищена после дозы в 20 Гр. Если облучается менее половины печени, то дополнительная защита не требуется.

Появление **веноокклюзионной болезни (ВОБ)** во время химиотерапии может понизить стойкость печени к облучению, поэтому следует уделить особое внимание дальнейшей защите печени.

Желудочно-кишечный тракт

Поскольку слизистая оболочка радиочувствительна, ее следует исключить из области облучения, что возможно только при правильном определении зоны облучения.

Почка

Доза для сохраненной почки не должна превышать 12 Гр. Облучение оставшейся почки до 12 Гр показано при лучевой терапии всей брюшной полости и в некоторых случаях с опухолями V стадии. Обычно доза облучения для контралатеральной почки при лучевой терапии пред позвоночного пространства не превышает 10-20% от начально установленной дозы из-за полутени на границах и

рассеянного излучения. Также она может быть несколько выше в медиальных частях сохранившейся почки, находящейся близко к позвоночному столбу.

Яичник

Хотя бы один яичник не должен подвергаться облучению (от рассеянного излучения, под защитным блоком), превышающему 10-15% от начально установленной дозы (15 Гр). Так как можно определить необходимое расстояние между границей и положением облучаемого яичника перед проведением терапии (например, при использовании фотонов 10 МВ расстояние должно быть больше 2 см), следует уделять много внимания соответствующей локализации. Если запланированная доза равна 30 Гр, то доза для яичника не должна превышать 5-10% от начально установленной дозы.

Только при полной абдоминальной лучевой терапии возможно облучение обоих яичников до 15 Гр.

Яички

Доза облучения яичек от рассеянного излучения должна быть ниже 5% от начально установленной дозы облучения (15 Гр). Особое внимание следует уделять при полной абдоминальной лучевой терапии из-за тесной связи каудальной границы с положением яичек, особенно у мальчиков младшего возраста.

Зачаток молочной железы

Известно, что зачаток молочной железы является крайне радиочувствительным даже при малых дозах облучения. По возможности следует защитить его от облучения. Особое внимание следует уделять при лечении опухолей в верхней части брюшной полости, включая купол диафрагмы. При лучевой терапии обоих легких частичное сохранение зачатка возможно только путем использования накопительного эффекта в высокомегавольтовых лучах.

Планирование и проведение технической и физической терапии

Планирование лечения основано на определении правильной локализации опухоли и мишени. Оно включает имитацию лечения на специальном симуляторе, создание индивидуальных фокусируемых защитных блоков и расчет дозы.

Во время планирования рекомендуется провести КТ и компьютеризованный расчет дозы, основанный на поперечной КТ.

Наиболее используемая организация областей - две параллельные равновзвешенные области, противоположные друг другу (из передней и задней части).

Имитация лечения

На симуляторе границы зон облучения четко воспроизводятся рентгеновским изображением, которые фиксируются на имитационной пленке (рентгенопленка) и переносятся на кожу ребенка. Для последующего лечения ребенок находится в том же положении (обычно лежа).

Размер опухоли, мишень и защитные блоки прорисованы на имитационной пленке, созданной на основе хирургического и гистопатологического отчета (изображения), предоперационного РГ-снимка и томографического снимка (КТ). Положение контралатеральной почки визуализировано на имитационной пленке с помощью внутривенного контрастирования.

При планировании лечения с использованием КТ опухоль, мишень и органы, подверженные риску, отображаются на одном или нескольких срезах КТ, сделанных в позиции, приемлемой для облучения.

Защитные блоки

Желательно расположить почечный блок только в задней области. Создание индивидуальных фокусируемых защитных блоков основывается на перенесении на тело изображения с имитационной пленки и переноса вручную или с помощью компьютера. Толщина блоков зависит от атомного номера защитного материала и энергии луча и должна быть не менее 5 h.v.l.

Желательная доза облучения ниже защитного блока должна быть ниже 10% и не превышать 15% от начально установленной дозы. Для защиты яичников с помощью блоков рекомендуется использовать более толстые блоки толщиной 6 h.v.l.

Расчет доз для облучаемых тканей и органов, подверженных риску, и отчет по дозам:

Доза для объема облучаемых тканей

Запланированная доза вычисляется и заносится в листок контроля в соответствии с критериями ICRU.

Эта начальная точка является центральной частью объема облучаемых тканей. При лечении нефробластомы точка отсчета планируемой дозы определяется следующим образом: для параллельных противоположных равно взвешенных пучков (чаще всего) на середине центральной оси – между местами проникновения пучка; для параллельных противоположных неравно взвешенных пучков на центральной оси – в центре мишени; для других расположений встречных пучков – на пересечении центральной оси пучков.

Неоднородность дозы в пределах мишени должна быть $\pm 5\%$ от начально установленной дозы и не превышать $\pm 10\%$. Компьютеризованные расчеты дозы, основанные на КТ, должны подчиняться тем же правилам, что и характеристика запланированной дозы. При легочной лучевой терапии начальная доза (центральный пучок на середине средостения) должна быть скорректирована в соответствии с малым поглощением излучения в заполненных воздухом легких, которые являются объемом облучаемых тканей. Это, в свою очередь, требует уменьшения начальной дозы примерно на 10-15%, чтобы получить назначенную дозу для легких.

Расстояние, на котором 90%-я изодоза получается из 50%-й изодозы от границ геометрической области к центру зоны облучения, зависит от остроты пучка. Факторами, влияющими на остроту пучка, являются мегавольтное оборудование, качество и энергия пучка, размеры источника и расстояние «источник-поверхность», размер области, глубина начальной точки.

Доза для органов, подверженных риску

Доза для органов, подверженных риску, вычисляется и сообщается отдельно для каждого органа. Рекомендуется добавлять к сообщаемой дозе (установленный) объем облучаемого органа. Типичные органы, подверженные риску, при лечении нефробластомы: позвоночный столб, подвздошная кость, контралатеральная почка, облучаемые боковые мягкие ткани, печень, яичники, яички и сердце.

Проведение лечения

Пациенты проходят лечение с использованием мегавольтного оборудования с современными техническими разработками (например, оборот гентри, изоцентр, коллимация пучка). Современные линейные ускорители очень удобны для данного вида лечения. Также могут использоваться частицы Кобальт 60 (минимальное расстояние «источник-кожа» > 80 см), в зависимости от физических и технических особенностей. Пациенты облучаются в позе лежа через переднюю и заднюю зоны (оборот гентри): которые являются равно взвешенными. Обе зоны облучаются каждый день. Расходящиеся защитные блоки устанавливаются на инструментальный столик.

До первого облучения с помощью мегавольтного пучка регулярно делаются пристрелочные снимки минимум один раз в неделю.

Делается снимок с контурами облучаемой области, и на кожу ребенка наносятся защитные блоки. При энергии мегавольтного фотона более 10 МВ требуется болнос из-за низкой дозы в первых 1-2 см.

Побочные действия

Значительные острые гематологические побочные эффекты (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдаются при облучении обширных объемов, включая большую область костного мозга с применением химиотерапевтических препаратов, что, в общем, приводит к значительной гематологической токсичности (актиномицин D, эпирубицин, карбоплатин). Таким образом, нужно сократить дозу данных химиотерапевтических препаратов при облучении больших объемов тканей.

Гепатопатия (веноокклюзионная болезнь, ВОБ) может быть вызвана одним актиномицином D. Если во время предоперационной химиотерапии развилась ВОБ, следует избегать пост-операционного облучения больших частей печени.

При облучении печени (15-20 Гр) следует наблюдать за ее функцией и числом тромбоцитов (например, сделать функциональные пробы печени), так как может появиться ухудшение в острой или хронической форме.

При больших объемах облучения при абдоминальной лучевой терапии наблюдаются **побочные действия для желудочно-кишечного тракта**, в частности диарея и рвота. Обязательно симптоматическое лечение рвоты и диареи, включая внутривенные вливания. Для лечения острого и позднего энтерита, вызванного облучением, рекомендуется назначать диету, исключаящую лактозу, сахарозу и пищу с повышенным содержанием жира.

Ослабление роста костных и мягких тканей происходит, в основном, спустя годы после лучевой терапии и особенно заметно во время скачков роста. Степень ослабления зависит от дозы облучения, объема облучаемых тканей и возраста ребенка и проявляется в виде кофисколиоза, гипоплазии (позвоночный столб, подвздошная кость, ребра, боковые мягкие ткани) и остеохондромы. После малых доз лучевой терапии (15 Гр) предполагается меньшая степень ослабления.

Не предполагается **нарушение функции почек**, вызванное дозами облучения до 12 Гр, так как такая доза слишком мала для того, чтобы вызвать почечную дисфункцию (например, снижение уровня очищения креатинина). В комбинации с карбоплатином и ифосфамидом рекомендуется вести тщательное наблюдение на предмет обнаружения почечной недостаточности.

Вероятно появление **недостаточности яичников** после доз облучения около 15 Гр, если малый таз был включен в зону облучения. Тем не менее, нет достаточной информации о допустимых дозах для яичников у девочек младшего возраста. Гормональная и детородная функции могут быть сохранены, если удастся удерживать дозу облучения ниже 2-3 Гр.

Нарушение сперматогенеза может появиться даже после доз рассеянного облучения от 50 до 100 сГр для яичек (12). Функция клеток Лейдига менее чувствительна к облучению и не зависит от такой низкой дозы рассеянного излучения.

Гипоплазия молочной железы возникает у детей младшего возраста после доз около 1-3 Гр.

Сокращение объема легких и динамическая податливость могут наблюдаться после проведения лучевой терапии для обоих легких, особенно у детей младшего возраста, из-за недостаточного роста реберного каркаса.

Кардиомиопатия. При облучении легких предыдущее лечение с применением эпирубицина или лучевой терапии, с последующим использованием эпирубицина может увеличить риск появления данного осложнения. Следует делать ЭКГ через равные промежутки времени для заблаговременного обнаружения токсичности.

7) Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
уролог	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием почек, осложнения на фоне лечения.
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
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	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии
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.	

8) 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.

9) 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, улучшение качества жизни больного..

Оценка ответа опухоли на лечение:

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование

10) Дальнейшее ведение:

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

Проведение нижеперечисленных видов обследования возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

13. Медицинская реабилитация – согласно КП диагностики и лечения по реабилитации больных с нефробластомой.

14. Паллиативная помощь - смотрите Приложении 3, настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АД	артериальное давление
БАЛ	бронхо-альвеолярный лаваж
ВМК	ванилилминдальная кислота
ВПГ	вирус простого герпеса
ГМК	гомованилиновая кислота
ГР	группа риска
КООТ	клинической объем облучаемых тканей
КП	клинический протокол
КТ	компьютерная томография

ЛТ	лучевая терапия
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОБП	органы брюшной полости
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПХТ	полихимиотерапия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХТ	химиотерапия
ЦВК	Центральный венозный катетер
ЦМВ	цитомегаловирусная инфекция
ЧД	частота дыхания
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
VZV	вариоцела зостер вирус

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Абекенов Бахытжан Дайрабаевич – к.м.н., заведующий отделением урологии РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 2) Кривенко Елена Владимировна – врач онколог, отделения онкологии №3 РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 3) Туктубаева Райгуль Рыскалиевна – врач онколог, отделения онкологии ФКФ, АО «ННМЦД» МЗ РК.
- 4) Калиева Мира Маратовна - к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии РГП на ПХВ «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) Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ; 1995. Т.1-2
- 2) Онкология: национальное руководство/ под редакцией В.И.Чисова, М.И.Давыдова М: ГЭОТАР, 2008
- 3) Энциклопедия клинической онкологии под ред. Акад.М.И.Давыдова Москва 2004.
- 4) Руководство по детской онкологии под ред. Акад. Л.А.Дурнова Москва 2003.
- 5) Протокол по нефробластеме SIOP 2001/GPON.

- 6) Справочник по химиотерапии злокачественных новообразований у детей. Душанбе, 2001. Л.А. Дурнов, Д.З. Зикирходжаев.
- 7) Противоопухолевая химиотерапия. Справочник под редакцией Н.И. Переводчиковой.
- 8) Детская онкология. Москва, 2002. Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко.
- 9) Pediatric oncology. New York, 1981. Konrad P.N., Ertl J.E.
- 10) Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями у детей и подростков. Медпрактика-М, Москва, 2009.
- 11) Gerard-Marchant R: Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of
- 2) Actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 38:647-654. 1976.
- 3) 7. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JFM, Sarrazin D, Burgers JMV,
- 4) Sandstedt B, Mildenerger H, Carli M, Jereb B, Moorman-Voestermans CGM: Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 10:604-609, 1983
- 5) 8. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, Lemerle J, De Kraker J, Delemarre JFM, Burgers JMV, Habrand JL, Moorman CGM, Bürger D, Rey A, Zucker JM, Carli M, Jereb B, Bey P, Gauthier B: Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology 6 Wilms' tumor trial and study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 11:1014-1023, 1993
- 6) 9. Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, Sandstedt B, Godzinski J, Carli M, Pötter R, Zucker JM for the International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19:488-500, 2001
- 7) 10. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Feigl P, Goodwin W, Leape LL, Sinks LF, Sutow W, Tefft M, Wolff J: The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 38:633-646, 1976
- 8) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Farewell V, Goodwin W, Leape L, Palmer N, Sinks L, Sutow W, Tefft M, Wolff J: The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 47:2302-2311, 1981.
- 9) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum H, deLorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P: Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 64:349-360, 1989.
- 10) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, Haase G, Ritchey M, Kelalis P, D'Angio GJ: Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 16:3744-3751, 1998

Методы оперативного и диагностического вмешательства

a) **Цель проведения процедуры/вмешательства:** оперативный этап в объеме частичной или полной нефрэктомии в зависимости от распространенности процесса является стандартном при опухоли Вильмса. Основной целью является радикальность хирургического вмешательства.

b) **Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:**
Показания для проведения процедуры/ вмешательства: резектабельность опухолевого процесса почки по данным визуальной диагностики, отсутствие генерализованного поражения организма.

Противопоказания к процедуре/вмешательству: нерезектабельность опухолевого процесса почки по данным визуальной диагностики, генерализованные поражения органов и систем в связи с метастатическими поражениями и тяжёлое общее состояние.

c) **Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий (отдельно перечислить основные/обязательные и дополнительные обследования, консультации специалистов с указанием цели и показаний):** смотрите пункт 12, подпункт 5.

d) **Методика проведения процедуры/вмешательства:**
Доступ: Поперечный по ширине трансабдоминальный разрез.

1. Обследование брюшной полости

Перед удалением опухоли нужно всегда проводить обследование брюшной полости на предмет наличия метастазов в печени, лимфатических узлах и брюшине, в связи с важностью проведения резекции как легочных, так и абдоминальных метастазов и должны быть предприняты любые попытки, чтобы полностью удалить их. Следует удалить все очаги поражения (если операбельны) или провести их биопсию (если неоперабельный) и обозначить их местоположение. Это также касается лимфатических узлов, образец которых должен быть взят, даже если они кажутся здоровыми. Полученный материал должен быть направлен к патологу в отдельном контейнере, на котором четко указаны точные данные об образце. Следует провести полное удаление, даже если диагноз – нефробластома – не точен. Если опухоль оценивается как неоперабельная, следует провести ее биопсию.

2. Проведение тщательного обследования противоположного забрюшинного пространства является обязательным, только если предоперационные снимки показали двустороннюю локализацию опухоли. В других случаях данное обследование не даст больше информации, чем высококачественные снимки. Оперирующий хирург должен определить необходимость его проведения в

отдельных случаях. Пациенты с подтвержденным диагнозом опухоль V стадии будут проходить лечение согласно «Рекомендациям по лечению V стадии».

3. Нефрэктомия:

Главной целью нефрэктомии должно являться раннее легирование почечных сосудов, которое можно проводить почти во всех случаях. В первую очередь следует легировать почечную артерию, чтобы предотвратить набухание опухоли, которое может привести к ее разрыву, а также возможность ее распространения путем проникновения в перинефральные вены. Обширная мобилизация двенадцатиперстной кишки по приему Кохера открывает доступ к почечным сосудам при большой опухоли как с левой, так и с правой стороны. Также приемлем доступ к толстой кишке через боковую перитонеальную полость. Способ доступа должен быть указан в хирургическом бланке. Если опухоль очень велика, а проникновение и первичное легирование почечных сосудов представляет сложность и большой риск, то сначала она должна быть удалена из окружающих зон, а сосуды следует легировать, когда это будет возможно. Все это должно быть подробно описано в хирургическом бланке. Опухоль следует удалить вместе с жировой капсулой и, по возможности, со всеми пораженными прилегающими участками. Не рекомендуется проводить радикальные и калечащие резекции, например панкреатэктомию, так как такие опухоли чувствительны к облучению и химиотерапии.

4. Почечная вена, полая вена:

Несмотря на то, что интраваскулярное распространение опухоли обычно заметно на предоперационных снимках, полная и почечная вены должны быть тщательно обследованы во время операции. При обнаружении тромба следует его удалить. Небольшой тромб в почечной вене может быть удален вместе с частью вены. Тромб, достигающий внутривенной полой вены, должен быть удален путем кавотомии вены после того, как контралатеральная почечная вена и полая вена были пережаты выше и ниже тромба. Следует удалить тромб и завершить венотомию. При тромбах большего размера (внутрипеченочный, надпеченочный или в правом предсердии) может потребоваться помощь ангиохирурга или кардиохирурга и проведение сердечно-легочного шунтирования.

В случаях с обширной инфильтрацией стенки полой вены, следует учесть все преимущества и недостатки операции. Иногда будет невозможно добиться полного удаления даже с применением сосудистой хирургии, и в таких случаях лучевая терапия окажется лучшим решением.

5. Надпочечная железа:

Надпочечная железа можно оставить на месте, если будет соблюдена безопасная линия резекции между опухолью и железой.

6. Мочеточник:

Следует провести резекцию мочеточника как можно ближе к мочевому пузырю.

7. Лимфатические узлы:

Нельзя определить опухоли более высокую стадию, если отсутствует гистологическое подтверждение вовлеченности лимфоузлов. Большая вероятность появления местного рецидива у пациентов, у которых биопсия лимфатических узлов

не проведена. Неверное определение стадии приведет к тому, что такие дети с местным заболеванием получат недостаточное лечение.

8. Взятие образца и проведение гистологического обследования лимфоузлов является обязательным для точного определения стадии и последующего лечения. Следует взять образец прикорневых и парааортальных лимфоузлов у основания почечной артерии (регионарные узлы) и лимфоузлов, расположенных ниже или выше этого уровня (экстра-регионарные узлы), даже если они не вызывают подозрений. Вовлеченные или вызывающие подозрение лимфоузлы должны быть удалены без разрывов. Они должны быть аккуратно помечены и по отдельности направлены к патологу с точным описанием их местоположения и качества. **Вышеуказанная информация касается определения стадии, лечения и, таким образом, исхода.** Радикальная лимфодиссекция не повышает уровень выживаемости, поэтому она не является частью хирургического лечения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ IV СТАДИИ

Рекомендуется проводить легочную лучевую терапию для удаления метастазов в легких, которые не показали полную ремиссию на рентгенографии грудной клетки, после предоперационной трех препаратной химиотерапии. Раннее хирургическое удаление, должно проводиться при малом количестве операбельных метастазов, и обнаружение полностью омертвевшей опухоли или рубцовой ткани будет показанием к отмене лучевой терапии. Подобное решение должно быть принято относительно метастазов, локализованных в других частях тела.

Легочные метастазы по возможности должны быть удалены. Операцию следует провести либо сразу после нефрэктомии, если позволяет состояние пациента, либо после начала постоперационной химиотерапии. Решение должно приниматься и хирургом, и химиотерапевтом. Двусторонние операбельные метастазы в легких должны удаляться либо путем проведения двух торакотомий, либо одной стернотомии в зависимости от решения хирурга и анатомии пациента. Клиновидные резекции зачастую могут быть радикальными. Если клиновидная резекция не обеспечит полное удаление, то тогда допустимо проведение сегментэктомии или лобэктомии. Пульмонэктомия не оправдана.

Оправдан подход к удалению внелегочных метастазов, в особенности печеночных, которые занимают второе место по распространенности. В таких случаях также будет уместна клиновидная резекция. Не рекомендуется проводить обширные и потенциально калечащие резекции до того, как будет рассмотрена возможность применения дальнейшей химиотерапии. Метастазы вне легких и печени должны быть полностью удалены при условии, что операция будет проведена без калечащих повреждений или потери жизненно важных органов.

Полное удаление метастазов крайне важно, так как оно может устранить необходимость в облучении. Не рекомендуется оперировать метастазы, которые прогрессировали даже во время предоперационной химиотерапии, так как в данных обстоятельствах их полное удаление редко бывает успешным. В первую очередь, следует рассмотреть возможность проведения альтернативной химиотерапии и/или лучевой терапии.

Также крайне важно взять образец прикорневых и парааортальных лимфоузлов у пациентов с метастазами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДВУСТОРОННИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Случаи с двусторонней опухолью должны рассматриваться отдельно. Операция назначается после уменьшения размеров опухоли посредством химиотерапии. Цель – провести двустороннюю частичную нефрэктомия (или клиновидную резекцию) предпочтительно в две операции, выполненных с промежутком в 1-2 недели, либо *in situ*, либо экстра-корпорально с последующей автотрансплантацией. Сначала оперируется менее пораженная почка. Проведение полной нефрэктомии с одной стороны и частичной с другой приемлема при условии сохранения достаточного количества функциональной почечной ткани. Энуклеация рекомендуется только в том случае, если нет возможности провести любой другой вид нефронсберегающей операции хотя бы на одной почке. Если, несмотря на благоприятные признаки на снимках, при операции опухоль оказывается неоперабельной, следует сделать биопсию, (желательно иглой), и продолжить лечение пациента последующим курсом химиотерапии. Возможности лучевой терапии как вида местного лечения будут ограничены после частичной нефрэктомии, но лучевая терапия с малыми дозами облучения (10 Гр) и химиотерапия могут обеспечить длительную ремиссию даже после неполного удаления. Данная возможность должна приниматься во внимание при лечении пациентов, у которых полная резекция может быть достигнута только путем двусторонней нефрэктомии. Если проводится нефрэктомия, то следует запланировать трансплантацию, желательно, спустя 2 года после периода ремиссии при условии отсутствия рецидивов и остаточных явлений болезни.

Если двусторонние опухоли обнаружены внезапно, во время операции пациента, не проходившего лечение ранее, то следует сделать биопсию обеих опухолей (в отличие от случаев с односторонней опухолью), желательно иглой, и провести курс химиотерапии. Последующее лечение должно проходить по вышеуказанным рекомендациям. Если очаг повреждения мал, биопсия должна быть эксцизионной.

Частичная нефрэктомия

Частичная нефрэктомия может обеспечить локальный контроль опухоли Вильмса. Частичная нефрэктомия также может помочь в случаях с односторонней опухолью, но сначала нужно оценить недостатки и преимущества в каждом отдельном случае. Не рекомендуется проводить частичную нефрэктомию в случае с классической односторонней нефробластомой.

Противопоказания для частичной нефрэктомии:

- a) предоперационный разрыв опухоли или биопсия;
- b) опухолевая инфильтрация внепочечных тканей;
- c) внутрибрюшные метастазы или лимфатические узлы, видимые на предоперационных снимках;
- d) тромб в почечной или полой вене;
- e) опухоль, поразившая более 1/3 почки (следует сохранить минимум 50% почечной ткани после резекции опухоли с границей на здоровой ткани, чтобы обеспечить достаточную защиту от гиперперфузии);
- f) многоочаговая опухоль;
- g) центральная локализация;

- h) вовлеченность почечных чашек;
- i) гематурия;
- j) малый опыт проведения частичной нефрэктомии.

Примечания*:

- Значительное уменьшение объема опухоли после предоперационной химиотерапии дает больше шансов на успешное проведение частичной нефрэктомии.
- Функциональная визуализация почек обязательна перед проведением операции.
- Резекция должна проводиться с границей на здоровой почечной ткани, энуклеация не подходит в качестве местного лечения
- Интраоперационное УЗИ очень полезно для определения объема внутрпочечной опухоли.
- После частичной нефрэктомии следует оценить состояние почки с помощью доплерографической эхографии (или внутривенной пиелографии) спустя два дня после операции. Спустя 6 месяцев следует провести скintiнографию сохраненной почечной ткани, для оценки ее работы в общем мочеиспускании. Последующее онкологическое наблюдение и длительное функциональное исследование обязательны и должны проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению двусторонних заболеваний.
- После предоперационной химиотерапии пациенты с анапластическими опухолями I стадии подвержены большему риску возникновения рецидива, чем пациенты после срочной нефрэктомии. Нефрогенные остатки в почечной паренхиме образца, взятого при частичной нефрэктомии, могут спровоцировать метастазную нефробластому в сохранившейся почке. После частичной нефрэктомии такие пациенты должны тщательно обследоваться с помощью УЗИ, проводимым ежемесячно на протяжении 6 месяцев. Позже продолжается стандартное наблюдение.

Рекомендации по хирургическому лечению рецидива

- a) Первый рецидив, метастатический или локальный, является излечимым у большого числа пациентов. Таким образом, лечение должно проводиться с целью выздоровления. Первый курс лечения представляет собой химиотерапию. Исключение составляют одиночные легочные метастазы, а также метастазы в центральной нервной системе. Природа таких легочных очагов поражения, появляющихся спустя долгое время после лечения опухоли Вильмса, может быть не ясна до гистологического исследования. Метастазы в ЦНС являются показанием для неотложной операции.
- b) В остальных случаях хирургическая резекция должна проводиться после того, как ответ на химиотерапию станет очевидным и когда все прогрессирующие очаги болезни станут доступны для полного удаления. Вышесказанное является целью операции, которая должна ориентироваться на определение четких границ резекции. Следует обозначить титановыми клипсами ложе опухоли и любые подозрительные остаточные явления и провести лучевую терапию, направленную на это место.
- c) Если рецидив возникает при лучевой терапии, операция остается единственным возможным видом локального лечения, и следует предпринять все необходимые попытки для проведения полного удаления. Зачастую местный рецидив и легочные

или печеночные метастазы операбельны. Однако рецидив в лимфоузлах, особенно находящихся в ранее облученной области, представляет серьезную проблему. Даже радикальная пара аортальная лимфаденэктомия может не дать хороших результатов, так как хирургическое вмешательство в лимфоузлы часто приводит к средостению.

Рекомендации

- Следует избегать стандартных металлических клипс, хоть они и удобны по многим причинам, если запланирована КТ или МРТ. Пожалуйста, используйте титановые клипсы, которые не мешают работе КТ и МРТ. Если не проводится предоперационная КТ, пожалуйста, хотя бы обозначьте титановыми клипсами верхний и нижний край опухоли, чтобы облегчить наведение лазера при лучевой терапии.
- Что касается опухоли Вильмса, минимально инвазивный хирургический метод не дает никаких преимуществ перед классическим открытым хирургическим подходом. Всегда необходима лапаротомия для удаления первичной интактной опухоли из брюшной полости. При метастазэктомии эндоскопические методы не позволяют провести пальпацию легких или печени на предмет нахождения малых паренхимных узелков, которые часто не видны на снимках. Однако в определенных случаях этот технический подход может пригодиться в диагностических целях.
- Следует проводить биопсию всех подозрительных участков, удалять их, помечать, точно описывать и отправлять к патологу в отдельных контейнерах. Здоровый хирургический образец должен быть доставлен к патологу в свежем виде (немедленно, без замачивания в формалине); хирург не должен открывать контейнер. Пожалуйста, оставьте лигатуры на мочеточнике, почечной вене и артерии, чтобы патолог смог легко найти их для гистологического исследования.
- При нефрэктомии области, вызывающие сомнения в проведении полной резекции, должны быть обозначены и точно описаны в хирургическом и патологическом бланке. Копия полного хирургического доклада должна быть выслана вместе с хирургическим бланком.
- Пожалуйста, заполняйте график, приложенный к бланку, при проведении каждой хирургической процедуры и добавьте комментарии после проверки вашим патологом. Данные документы должны отправляться с заполненными бланками.
- Пожалуйста, заполните один «бланк метастазэктомии» для каждой проведенной метастазэктомии, даже если она была проведена во время нефрэктомии. Одна копия полного доклада по метастазэктомии должна быть выслана с бланком. Поскольку нефрэктомия и метастазэктомия могут быть проведены в разных больницах, ответственный педиатр-онколог должен проследить, чтобы оперирующие хирурги заполнили нужные бланки.

Индикаторы эффективности: полная резектабельность опухолевого процесса.

Паллиативная помощь

1. Паллиативная помощь (ПП) при нефробластоме.

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

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирования 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 стационарзамещающая медицинская помощь.

Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

4. 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).

5. 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.

6. Медикаментозное лечение – симптоматическая, анальгетическая, дезинтоксикационная терапии.

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 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в 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 0-6 мес. 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 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, от 15-18 лет 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 потертостей.

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, химиотерапии); 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), Чрезкожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;
- 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, «по часам» - регулярно по графику до того, как возникнет боль (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 от 4-6 часов; ректально доза насыщения 30мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые от 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 5-10 мг/кг каждые от 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/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 0,5-1 мг/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 1-2 мг/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 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

Морфин

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; детям в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/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 per os; 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 8-12 часов.

Морфин короткого действия.

Стартовые дозы:

- Внутрь per os или ректально детям в возрасте от 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 течении минимум 5 мин) детям в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 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 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 400 мкг);
- 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 часов, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течении 12-24 часов 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 5мг), 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 1 мг/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 10мг/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 300мг*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 1-6 лет по 1мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте от 6-14 лет по 2-10 мг 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 от 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте от 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 от 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/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 (трансбуккальный, 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»

- **Паллиативная помощь при судорогах:**

Алгоритм ведения судорог:

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

Шаг №2. Если судорожный приступ не прошел в течение 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг;

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

Шаг №4. Если в течение 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 инфузия мидозолама 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 30 мин – 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 1 мес. до 18 лет 100мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 200-500 мкг/кг (максимум 10мг); средняя доза для детей старше 10 лет 10мг (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 0,3-0,5мг/кг (разовая доза).

Шаг №2. Фенobarбитал в/в в возрасте 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 в возрасте 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 per os, в/м или в/в медленно или тировать, максимально суточная доза 500мкг/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 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 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5мг*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, прологоватый мозг, блуждающий нерв:

Ондансетрон внутрь per os детям в возрасте от 1-12 лет по 4 мг 2-3 раза в день, детям в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 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 per os или в/в короткими курсами, детям в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, детям в возрасте от 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 per os детям в возрасте от 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 5 мг/сутки.

• Паллиативная помощь при кровотечении

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных 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 per os, 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 33мг/кг/час; максимальная суточная доза 18 г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3г/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 6-9 г, от 5-8 лет 9-12г, от 9-10 лет 18 г, длительность лечения 3-14 дней.

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

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

- 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.