



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Нейробластома у детей

МКБ 10: C47.3/ C47.4/ C47.5/ C47.6/ C47.8/ C47.9/ C48.0/ C74.0/ C74.1/ C74.9/ C76.0/ C76.1/  
C76.2/ C76.7/ C76.8

Год утверждения (частота пересмотра): 2017 (пересмотр каждые 3 года)

ID: КР78

URL

Профессиональные ассоциации

- Российское общество детских онкологов (РОДО)

# **Оглавление**

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

# Ключевые слова

- нейробластома
- детская онкология
- полихимиотерапия

# Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

в/в кап. - внутривенно капельно

в/в стр. - внутривенно струйно

ВХТ - высокодозная химиотерапия

Гр – грей

д.м.н. – доктор медицинских наук

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественное новообразование

к.м.н. – кандидат медицинских наук

КМ – костный мозг

КТ - компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ - дистанционная лучевая терапия

ЛТ - лучевая терапия

мг/м<sup>2</sup> - миллиграмм на метр квадратный

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

мкг/м<sup>2</sup> - микрограмм на метр квадратный

МРТ - магниторезонансная томография

НИИ ДОГ – Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский  
онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Минздрава России

НСЕ – нейроспецифическая нейралаза

ОХЧЭ - очень хороший частичный эффект

ПБ - прогрессирование болезни

ПСК - периферические стволовые клетки

ПХТ - полихимиотерапия

ПЭ - полный эффект

РИД - радиоизотопная диагностика

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РФ – Российская Федерация

РФП – радиофармпрепарат

СБ - стабилизация болезни

СОД - суммарная очаговая доза

УЗВТ – ультразвуковая томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХТ - химиотерапия

ЧЭ - частичный эффект

INSS – International Neuroblastoma Staging System – международная система стадирования нейробластомы

MIBG - метайодбензилгуанидин

# **Термины и определения**

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Нейробластома** — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального периода жизни из нейробластов нервного гребня.

## 1.2 Этиология и патогенез

Нарушение дифференцировки нейробластов нервного гребня во внутриутробном периоде в следствии возникновения мутаций определенных локусов генов супрессоров опухолевого роста приводит к неконтролируемой пролиферации этих клеток — развитию злокачественной опухоли.

## 1.3 Эпидемиология

Нейрогенные опухоли являются одними из наиболее распространенных в детском возрасте и составляют 8 – 10% от всех опухолевых заболеваний, в возрастной группе до 5 лет — 80% [1]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 22 месяца. Мальчики заболевают несколько чаще девочек, соотношение 1,2:1.

Как правило, нейрогенные опухоли поражают надпочечники (35%), симпатические ганглии брюшинного пространства (30-35%), заднего средостения (20%), шеи (1-5%), малого таза (2-3%), реже опухоль может развиваться в вилочковой железе, легких, почке и др.

Метастазирование протекает как лимфогенным, так и гематогенным путем: наиболее часто поражаются печень, легкие, кости и костный мозг.

Возраст пациента и стадия заболевания являются основными факторами, влияющими на прогноз заболевания. Клинические проявления весьма разнообразны и неспецифичны: астения, потливость, лихорадка, боли в области первичной опухоли или метастазов. Для пациентов в возрасте до 2-х лет характерно увеличение размеров живота, лихорадка и потеря веса. У детей старшего возраста заболевание может манифестировать болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей, респираторными нарушениями, увеличением размеров живота, абдоминальных болей, запоров.

Гистологически группа нейрогенных опухолей представлена широким спектром новообразований: ганглионевромой, недифференцированной нейробластомой и ганглионейробластома (промежуточный вариант) [1, 4].

Ганглионевромы —доброкачественные, медленно растущие опухоли, которые как правило, локализуются в средостении, реже — в брюшинном пространстве и малом тазу [3].

Ганглионейробластомы — опухоли с низкой дифференцировкой, состоящие из ганглиозной стромы и нейробластов различной степени дифференцировки, вплоть до зрелых ганглиозных клеток [2].

## 1.4. Кодирование по МКБ 10

**C47.3 – ЗНО Периферических нервов грудной клетки**

**C47.4 – ЗНО Периферических нервов живота**

**C47.5 – ЗНО Периферических нервов таза**

**C47.6 – ЗНО Периферических нервов туловища неуточненное**

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

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

**C48.0 – ЗНО Забрюшинного пространства**

**C74.0 – ЗНО Коры надпочечника**

**C74.1 – ЗНО Мозгового слоя надпочечника**

**C74.9 – ЗНО Надпочечника неуточненной части**

**C76.0 – ЗНО Головы, лица и шеи**

**C76.1 – ЗНО Грудной клетки**

**C76.2 – ЗНО Живота**

**C76.7 – ЗНО Других неуточненных локализаций**

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

## 1.5. Классификация нейробластомы

**Классификация TNM (International Society of Paediatric Oncology, (SIOP), 1987)**

- 1. Стадия I:** T<sub>1</sub> — единичная опухоль размером 5 см и менее в наибольшем измерении; N<sub>0</sub> — нет признаков поражения лимфатических узлов; M<sub>0</sub> — нет признаков отдаленных метастазов.
- 2. Стадия II:** T<sub>2</sub> — единичная опухоль более 5 см, но менее 10 см; N<sub>0</sub> — нет признаков поражения лимфатических узлов; M<sub>0</sub> — нет признаков отдаленных метастазов
- 3. Стадия III:** T<sub>1-2</sub>, N<sub>1</sub> — метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, M<sub>0</sub> или T<sub>3</sub> — единичная опухоль более 10 см, N — любая, M<sub>0</sub>
- 4. Стадия IVa:** T<sub>1-3</sub>, N — любая, M<sub>1</sub> — есть отдаленные метастазы
- 5. Стадия IVb:** T<sub>4</sub> — множественные синхронные опухоли, N — любая, M — любая
- 6. Стадия IVs:** пациенты в возрасте до 1 года с T<sub>1-2</sub>, M<sub>1</sub> (без поражения костей скелета)

Стадирование нейробластомы по системе International Neuroblastoma Staging System (Международной системы стадирования нейробластомы, INSS):

1. **Стадия 1.** Локализованная опухоль с возможностью полной резекции (с или без микроскопических резидуальных очагов опухоли; в лимфатических узлах той же стороны при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются; лимфоузлы, прилежащие к первичной опухоли и удаляемые вместе с нею, могут содержать опухолевые клетки) [9].
2. **Стадия 2А.** Локализованная опухоль, макроскопически полностью не удаляемая; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются [9].
3. **Стадия 2В.** Локализованная опухоль с возможностью макроскопической полной или частичной резекции; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, определяются опухолевые клетки. Увеличенные лимфоузлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток [9].
4. **Стадия 3.** Нерезектабельная односторонняя опухоль, инфильтративно распространяющаяся за среднюю линию, с или без поражения регионарных лимфоузлов; локализованная односторонняя опухоль с поражением регионарных лимфоузлов противоположной стороны; опухоль средней линии с двухсторонним распространением посредством инфильтративного роста (нерезектабельная) или распространяющаяся по лимфатическим узлам [9].
5. **Стадия 4.** Любая первичная опухоль с поражением отдаленных лимфатических узлов, костей скелета, костного мозга, печени, кожи и/или других органов (за исключением органов, обозначенных в стадии 4S) [9].
6. **Стадия 4S.** Локализованная первичная опухоль (как при стадиях 1, 2А или 2В) с диссеминацией в кожу, печень и/или костный мозг (*строго у пациентов до 1 года*)

### Классификация групп риска:

Наиболее распространено стадирование заболевания по критериям INSS, которые основаны на клинических, рентгенологических, хирургических и патоморфологических признаках в сочетании с возрастом, что определяет прогностические группы для определения программы специального лечения.

В последние несколько лет появились маркеры, определяющие биологическую характеристику и поведение нейробластомы, а также прогноз заболевания. Среди них: плоидность опухолевой клетки (ДНК индекс), число копий протоонкогена N-мус в геноме опухолевой клетки, и гистологические признаки Shimada [9].

**Таблица 1** - Стратификация больных по группам риска

Стадия по системе INSS	Возраст, лет	Амплификация N-мус	Гистология Shimada	ДНК плоидность	Группа риска
1	любой	любая	любая	любая	низкая
2А-2В	<1 ≥1 ≥1 ≥1	любая нет да да	любая любая благоприятная неблагоприятная	любая любая любая любая	низкая низкая низкая высокая
3	<1 ≥1 ≥1 ≥1	нет да нет да	любая любая благоприятная неблагоприятная любая	любая любая любая любая	средняя высокая средняя высокая высокая
4	<1 ≥1	нет да любая	любая любая любая	любая любая любая	средняя высокая высокая

Стадия по системе INSS	Возраст, лет	Амплификация N-тус	Гистология Shimada по	ДНК плоидность	Группа риска
4S	<1 <1 <1 <1	нет нет нет да	благоприятная любая неблагоприятная любая	>1 1 любая любая	низкая средняя средняя высокая

## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендовано выяснить акушерский анамнез матери, особенности течения беременности, особенности развития ребёнка.

**Уровень убедительности - D** (уровень достоверности – 4)

**Комментарии:** *Нередко за несколько месяцев до обращения к врачу возникает общий опухолевый симптомокомплекс. В ходе сбора анамнеза рекомендовано обратить внимание на длительность того или иного клинического проявления, его динамику, изменение внешнего вида и поведения пациента. Локализация опухоли в шейно-грудном отделе симпатического ствола вызывает синдром Горнера на ранних стадиях заболевания, затруднения при дыхании и глотании. Поражение заднего средостения может стать причиной сухого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной клетки, частого срыгивания. При абдоминальной локализации характерны частые периодические боли в животе, понос и рвота без видимых причин, запоры, боль в конечностях. При локализации опухоли в полости таза отмечают нарушение функции тазовых органов, отёки нижних конечностей. Особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу, а также обратить внимание на возможность воздействия на родителей неблагоприятных факторов: профессиональных вредностей, облучения матери во время беременности и др. Необходимо помнить, что опухолевое поражение нередко сочетается с пороками развития.*

### 2.2. Физикальное обследование

*У пациентов с большими забрюшинными опухолями можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки. Признаки отдалённых метастазов можно обнаружить в виде экзофтальма, кровоизлияний в орбиты, опухолевых узлов на голове.*

### 2.3 Лабораторные исследования

- Рекомендовано выполнить следующие лабораторные исследования – общий и биохимический анализ крови, определить уровень нейронспецифической энолазы (NSE) в крови.

**Уровень убедительности - D** (уровень достоверности – 4)

**Комментарии:** *в анализах периферической крови у больных нейробластомой часто удается обнаружить ускоренную СОЭ, анемический синдром различной степени выраженности. Возможна как лейкопения, так и лейкоцитоз. Нередко отмечается сдвиг формулы влево, в основном за счет метамиелоцитов, в ряде случаев до миелоцитов. Довольно часто наблюдается тромбоцитоз. Анализы мочи в*

подавляющем большинстве случаев – без отклонений от нормы, изредка имеет место непостоянная микрогематурия и альбуминемия. В крови или моче больного определяются и другие опухолевые маркеры: НСЕ, ферритин и ганглиосайды.

## 2.3 Инструментальные исследования

- При обследовании пациентов с подозрением на нейрогенную опухоль рекомендованы следующие инструментальные исследования – ультразвуковая томография (УЗВТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), пункция костного мозга из 3-х точек с цитологическим исследованием полученного материала, сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином (МИБГ), сцинтиграфия с радиоактивным технецием (Тс99) [9].

**Уровень убедительности - С** (уровень достоверности – 3)

**Комментарии:** УЗВТ является наиболее распространенным методом в диагностике объемных образований в проекции живота. КТ или МРТ применяются для определения распространенности опухолевого процесса. При этом МРТ позволяет точнее определить взаимосвязь опухоли и магистральных сосудов, а также позволяет выявить наличие интраспинального распространения. Преимущество КТ заключается в возможности определения кальцификатов, характерных для большинства больных с нейробластомой. Для установления метастатического поражения костей используется радиоактивный технеций. В последние годы для диагностики нейробластомы предложено проведение радиоизотопного исследования с применением метайодобензилгванидина ( $^{131}\text{I}$  – тJBG), аналога гуанетидина, меченного йодом-123. Сканирование, проведенное после введения этого препарата, позволяет выявить первичную остаточную и рецидивную опухоль, наличие метастатического поражения костного мозга, костей, лимфатических узлов и мягких тканей. Диагностическая ценность метода составляет более, чем 90%. Костно-мозговую пункцию или трепанобиопсию грудины, крыла подвздошной кости, пяточной кости или большеберцовой кости (не менее чем из 3 зон) относят к обязательным диагностическим процедурам. Полученные аспираты или биоптаты изучают цитологически, иммунологически или с помощью проточной цитометрии. Заключительный этап клинической диагностики заболевания – аспирационная или открытая биопсия опухоли с цитологическим, гистологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала. Проведенный алгоритм обследования позволит установить группу риска пациентов и начать соответствующее лечение.

## 3. Лечение

### 3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано проведение следующих в/в курсов ПХТ для больных группы среднего и низкого риска по следующей схеме [6, 8]:

Препараты, мг/м <sup>2</sup> (мг/кг)	Схема 1, дни цикла	Схема 2, дни цикла
Карбоплатин 560** (18)	0, 21, 63	105, 126
Этопозид** 120 (4)	0, 1, 2, 42, 43, 44, 63,64, 65	84-86, 126-128
Циклофосфамид** 1000 (33)	21, 42	84, 105, 147
Доксорубицин** 30 (1)	21, 63	105, 147

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

- Рекомендовано проведение специального лечения для больных группы высокого риска по следующей схеме [11-13]:

Курс	Препараты	Дни введения	Дозировка, мг/м <sup>2</sup> ( мг/кг)	Способ введения
1, 2	Циклофосфамид**	1-5	400 (13,3)	в/в кап
	Топотекан	1-5	1,2	в/в кап
3, 5	Цисплатин**	1-4	50 (1,67)	в/в кап
	Этопозид**	1-3	200 (6,67)	в/в кап
4	Винкристин**	1-3	0,67 (0,022)	в/в стр
	Циклофосфамид**	1-2	2100 (70)	в/в кап
	Доксорубицин**	1-3	25 (0,83)	в/в кап

**Уровень убедительности - B** (уровень доказательности – 2)

**Комментарии:** Для пациентов с нейробластомой IV стадии группы высокого риска показано проведение 5 курсов ПХТ, для пациентов с нейробластомой III стадии группы высокого риска показано проведение 4 курсов ПХТ.

### 3.2 Хирургическое лечение

- На первом этапе лечения рекомендовано хирургическое удаление опухоли в случае ее резектабельности [7, 8].

**Уровень убедительности - C** (уровень доказательности – 3)

- Если опухоль признана нерезектабельной, то рекомендовано выполнить биопсию опухоли с целью гистологического исследования, определения амплификации гена N-тус, делеций 1 и 11 хромосом [8].

**Уровень убедительности - C** (уровень доказательности – 3)

**Комментарии:** Целью оперативного вмешательства при подозрении на нейробластому является гистологическая верификация диагноза, радикальное удаление первичной опухоли или максимального объема опухолевой ткани. Во время операции устанавливается вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов, что необходимо для стадирования болезни. Кроме этого, опухолевая ткань направляется на биологическое исследование с целью установления группы риска.

Пациентам с интрадуральным поражением и парезами конечностей рекомендовано выполнение биопсии (следует избегать ламинэктомии) с целью морфологической верификации диагноза с последующим назначением ПХТ.

У пациентов с 4/4S стадиями болезни младше 2 месяцев при выполнении хирургического вмешательства велик риск развития осложнений, что обусловлено гепатомегалией, которая может сочетаться с коагулопатией. С целью предотвращения развития осложнений рекомендовано исследовать экстраабдоминальные участки поражения (подкожные узлы или лимфатические узлы), если они диагностированы. Для пациентов в возрасте до 1 года, у которых велик риск развития послеоперационных осложнений в виде расхождения краев раны, инфекции, геморрагического синдрома, целесообразно на первом этапе выполнить биопсию костного мозга с последующим гистологическим и биологическим исследованием.

### 3.3 Лучевая терапия

- Лучевую терапию (ЛТ) рекомендовано проводить на область остаточной опухоли, если она активна (накапливает  $^{123}\text{I}$ -MIBG), после завершения ПХТ (8 курсов) и повторного хирургического лечения у больных с нейробластомой группы среднего риска 3 или 4 стадии по INSS с неблагоприятной гистологией по Shimada. Пациенты групп низкого и среднего риска определяются в соответствии с клиническими (стадия по INSS, возраст) и биологическими прогностическими факторами (наличие/отсутствие амплификации N-тус, гистопатология по Shimada).

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

**Комментарии:** Остаточная активная опухоль определяется либо гистологическим исследованием, либо при радиоизотопном исследовании (РИД) с MIBG.

Пациентам группы среднего риска, имеющим симптомы, связанные с органной недостаточностью из-за остаточного объема опухоли и не реагирующие на ПХТ, а также пациентам с остаточной опухолью после хирургического лечения, проведенного по поводу местного рецидива, возникшего через 3 месяца после завершения программного лечения, может быть проведена ЛТ.

ЛТ не рекомендовано начинать до полной стабилизации состояния пациента после операции, угрозе развития непроходимости кишечника и до восстановления показателей крови: число нейтрофилов  $\geq 1000/\mu\text{L}$  и уровня гемоглобина  $\geq 100$  г/л. Если опухоль была удалена радикально, ЛТ не проводится.

- Для всех стадий группы низкого риска, кроме 4S стадии по INSS, рекомендована суммарная очаговая доза (СОД) 21 Гр за 14 фракций разовыми дозами (РД) 1,5 Гр. Для 4S стадии по INSS, рекомендована СОД 4,5 Гр за 3 фракции с РД 1,5 Гр.

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

- Для всех стадий группы среднего риска, кроме 4S стадии по INSS, рекомендована СОД 24 Гр за 16 фракций с РД 1,5 Гр. При массивном опухолевом поражении печени, рекомендована СОД на печень 4,5 Гр за 3 фракции с РД 1,5 Гр.

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

- Коррекция СОД не рекомендована в случае перерывов в лечении длительностью до семи дней. В случае перерыва более семи дней рекомендована коррекция СОД.

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

### **3.4 Лечение больных с нейробластомой группы высокого риска**

- Учитывая неблагоприятный прогноз, при лечении пациентов данной группы необходим индивидуальный подход, лечение должно включать интенсивную неадыювантную ПХТ, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию с трансплантацией периферических стволовых клеток, ЛТ и биотерапию ретиноидными кислотами [10].

**Уровень убедительности C** (уровень доказательности – 3)

- Тактика лечения больных с рецидивом нейробластомы зависит от первичной распространенности процесса, группы риска и объема предшествовавшего лечения.

**Уровень убедительности C** (уровень доказательности – 3)

### **3.5 Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток**

- Рекомендовано проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток (ауто-ГСК) по следующей схеме [14-16]:

Треосульфан  $10000 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  4, 3, 2 дни (курсовая доза  $30000 \text{ мг/м}^2$ )

Мелфалан\*\*  $80 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  3, 2 дни (курсовая доза  $160 \text{ мг/м}^2$ )

Трансплантация ауто-ГСК – 0 день.

**Уровень убедительности - B** (уровень доказательности – 2)

**Комментарии:** в день 0 ауто-ГСК размораживаются в водяной бане при температуре  $38-40^{\circ}$  и переливаются внутривенно. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) назначаются после инфузии ауто-ГСК в день 0.

## 4. Реабилитация

- Рекомендуется оказание социально-педагогической помощи ребенку на этапе диагностики и специального лечения. Наблюдение детского онколога, детского хирурга и педиатра до 18 лет.

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

## 5. Профилактика

- После окончания лечения рекомендовано динамическое наблюдение у детского онколога в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36 месяцы, далее – ежегодно, общий анализ крови и УЗВТ при каждом контрольном обследовании, анализ мочи на катехоламины, РКТ/МРТ, РИД скелета, РИД с МИБГ в 3, 6, 12, 18, 24 месяцы и по показаниям (приложение Г2).

**Уровень убедительности - D** (уровень доказательности – 4)

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### **6.1 Оценка факторов риска при нейробластоме**

Неблагоприятные факторы прогноза:

1. Возраст пациентов старше 12 месяцев;
2. Хромосомные aberrации 1p36 и 11q23;
3. Амплификация гена N-тус;
4. Отсутствие ответа на проводимую терапию или прогрессирование заболевания на фоне лечения.

### **6.2 Критерии ответа на проводимое лечение**

**Полный ответ (ПЭ)** - тотальное исчезновение опухоли с отсутствием проявлений болезни; катехоламины в моче в норме.

**Выраженный эффект (ВЭ)** - первичная опухоль уменьшилась на 90-99%; нет проявлений со стороны метастазов; катехоламины в моче в норме; отсутствуют остаточные поражения костного мозга.

**Частичный эффект (ЧЭ)** - уменьшение размеров опухоли на 50-90%; количество метастазов уменьшилось >50% и нет более чем одного очага поражения костного мозга.

**Смешанный эффект (СЭ)** - нет новых поражений; уменьшение первичной опухоли и метастазов на 50-90%; уменьшение метастатических очагов <50%; увеличение количества метастатических очагов менее 25%.

**Отсутствие эффекта (НЭ)** - нет новых очагов поражения. Сокращение размеров первичной опухоли менее 50%; увеличение менее 25% любого видимого очага.

**Прогрессирование болезни (ПБ)** - появление новых очагов поражения; увеличение видимых очагов более чем на 25%; появление новых метастазов в костном мозге.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<b>1. 1. Этап диагностики</b>			
1	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	1b	A
2	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические	1b	A
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и зоны первичного опухолевого очага	1b	A
4	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага и/или компьютерная томография зоны первичного опухолевого очага	3	C
5	Выполнена радиоизотопная диагностика костей и/или магнитно-резонансная томография всего тела	4	C
6	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	1b	A
7	Выполнена радиоизотопная диагностика с 123-йод-метайодбензилгуанидином	2a	B
8	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек	3	C
11	Выполнен просмотр/пересмотр гистологических препаратов врачом-патологоанатомом в профильной медицинской организации	4	C
<b>2. 2. Этап лечения</b>			
12	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	2a	B
13	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	2a	B
14	Выполнена рентгенография грудной клетки не позднее 2 часов от момента установки центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену	4	D
15	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 – 28 дней от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	2a	B
16	Выполнено повторное морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек перед началом каждого курса полихимиотерапии (при метастатическом поражении костного мозга)	4	D
17	Выполнена повторная радиоизотопная диагностика с 123-йод-метайодбензилгуанидином не реже 1 раза в 6 месяцев	4	D
18	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м <sup>2</sup> /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	1a	A
19	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом перед началом каждого курса полихимиотерапии	IC	C
20	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом и врачом-радиологом перед каждым курсом лучевой терапии	IV	C
21	Выполнено повторное ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага и органов брюшной полости и забрюшинного пространства (перед хирургическим вмешательством)	1b	A
22	Выполнена повторная магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага и/или компьютерная томография зоны первичного опухолевого очага (перед хирургическим вмешательством)	4	D
23	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом и врачом-радиологом перед каждым курсом лучевой терапии	4	D
24	Выполнена повторная компьютерная томография органов грудной клетки не реже 1 раза в 2 месяца	1b	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
25	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	1b	A
26	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	1b	A
27	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении полихимиотерапии	1b	A
28	Выполнено назначение антибактериальных лекарственных препаратов (при фебрильной нейтропении)	1a	A
29	Отсутствие гнойно-септических осложнений	4	D

# Список литературы

1. J Ultrasound. 2011 Jun; 14(2): 84–88. Published online 2011 Apr 22. doi: 10.1016/j.jus.2011.04.006 Ganglioneuroblastoma: Case report and review of the literature S. Alessi, M. Grignani, and L. Carone ([http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jus.2011.04.006#\\_blank](http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jus.2011.04.006#_blank))
2. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Mar;57(3):211-214. English. Published online March 20, 2015. ([http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jus.2011.04.006#\\_blank](http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jus.2011.04.006#_blank))<http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.211>  
A Malignant Transformation of a Spinal Epidural Mass from Ganglioneuroblastoma to Neuroblastoma Mehmet Osman Akcakaya, M.D., Bilge Bilgic, M.D., Yavuz Aras, M.D., and Nail Izgi, M.D. (<http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.211>)
3. Asian Spine J. 2014 Feb;8(1):74-78. English. Published online February 06, 2014. (<http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.211>)<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>  
Cervical Symmetric Dumbbell Ganglioneuromas Causing Severe Paresis Akira Hioki, Kei Miyamoto, Yoshinobu Hirose, Yusuke Kito, Kazunari Fushimi, and Katsuji Shimizu (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
4. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. ed 5. Weiss SW, Goldblum JR Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. pp. 945-987. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
5. Steele M, Jones NL, Ng V, et al.: Successful liver transplantation in an infant with stage 4S (M) neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (3): 51-57, 2013. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
6. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al.: Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 27 (7): 1034-40, 2009. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
7. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al.: Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with lowrisk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 30 (15): 18428, 2012. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
8. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al.: Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol* 18 (3): 389-95, 2013. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
9. Bagatell R, BeckPopovic M, London WB, et al.: Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 27 (3): 365-70, 2009 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
10. Wendy B. London, Christopher N. Frantz, Laura A. Campbell, Robert C. Seeger, Babette A. Brumback, Susan L. Cohn, Katherine K. Matthay, Robert P. Castleberry, and Lisa Diller Phase II Randomized Comparison of Topotecan Plus Cyclophosphamide Versus Topotecan Alone in Children With Recurrent or Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
11. Houghton PJ, Cheshire PJ, Myers L, et al: Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:229-239, 1992 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
12. Zamboni WC, Stewart CF, Thompson J, et al: Relationship between topotecan systemic exposure and tumor response in human neuroblastoma xenografts. *J Natl Cancer Inst* 90:505-511, 1998 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)

13. Mattern MR, Hofmann GA, Polsky RM, et al: In vitro and in vivo effects of clinically important camptothecin analogues on multidrug-resistant cells. *Oncol Res* 5:467-474, 1993 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
14. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cisretinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341:1165-1173, 1999 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
15. В.К. Бояршинов, И.С. Долгополов., Р.С. Равшанова, Г.Л. Менткевич НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ РАМН. Высокоскозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении нейробластомы высокого риска. (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)
16. Matthay KK: Intensification of therapy using hematopoietic stem-cell support for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Transplant* 3:72-77, 1999 (<http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74>)

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Казанцев Анатолий Петрович**, д.м.н., заведующий отделением опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов
2. **Хижников Александр Владимирович**, врач отделения опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов.

**Конфликт интересов** отсутствует.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские онкологи;
2. Врачи-педиатры;
3. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица П1 – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями**

Категория	Доказательства
1А	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1В	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2А	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2В	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

**Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций**

Уровень	Основания
А	Уровень доказательства 1
В	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
С	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
Д	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

**Порядок обновления клинических рекомендаций - Каждые 3 года.**

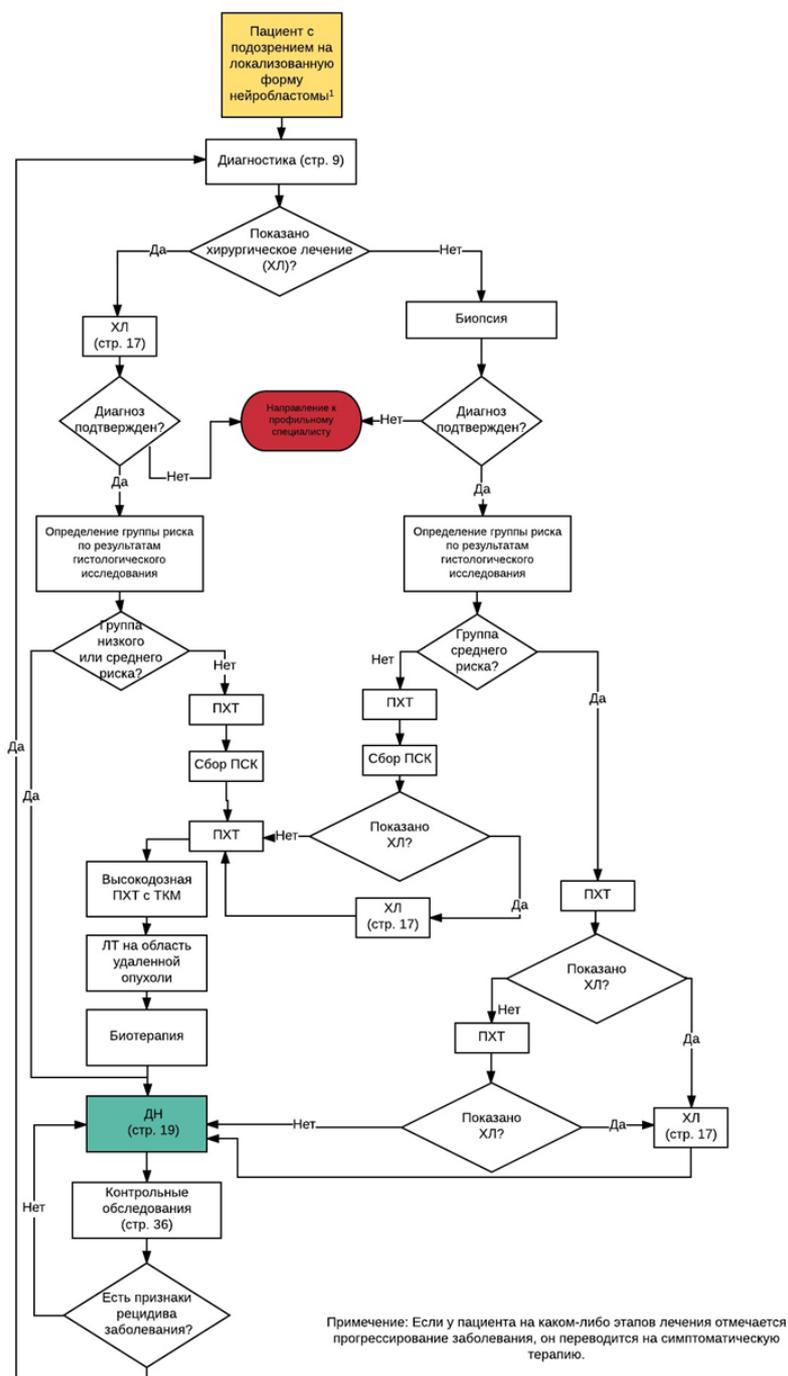
## Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
3. Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006гю № 95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 №89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882). Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24
4. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

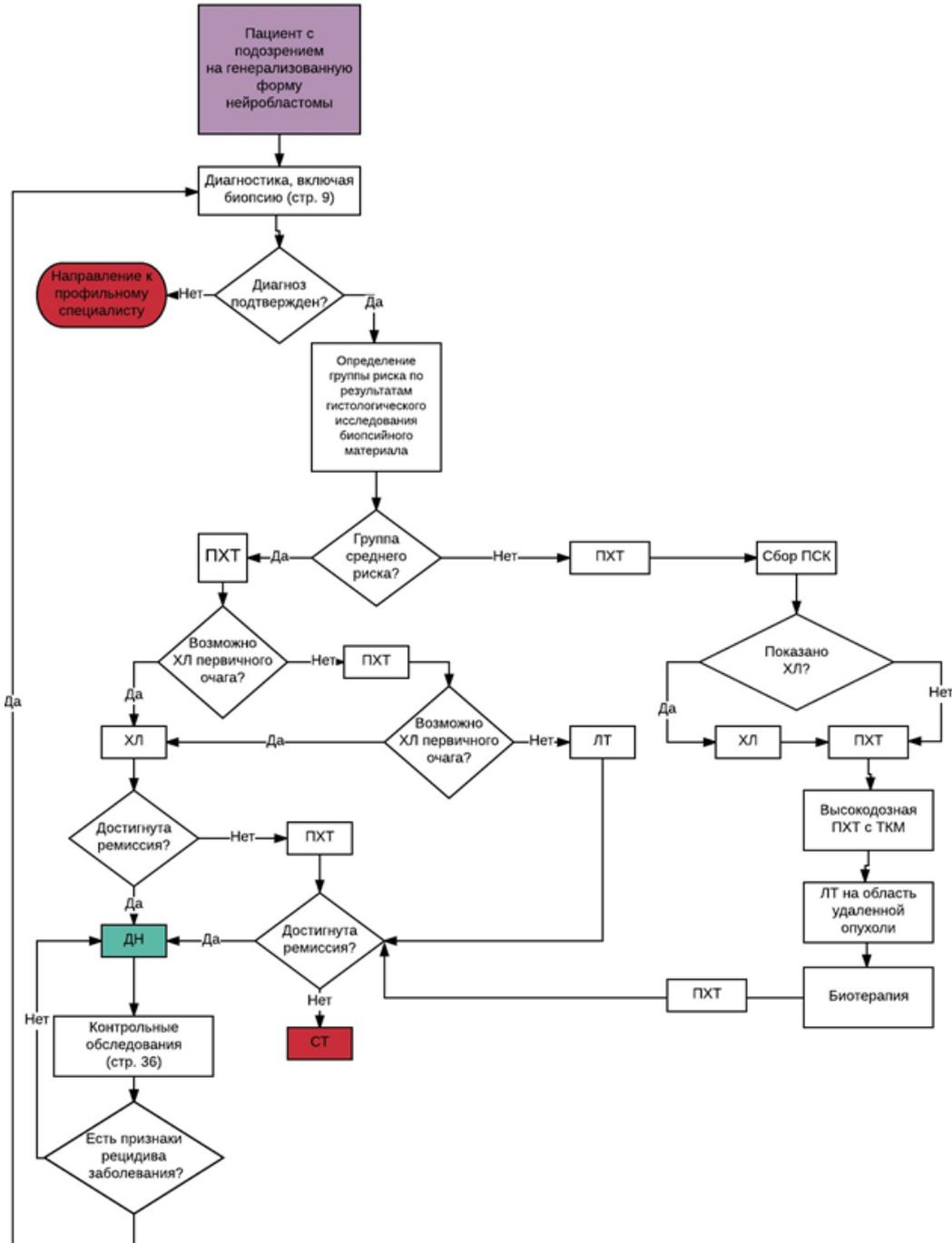
КР337. Болевой синдром (БС) у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/886>)

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

## 1. Алгоритм обследования и лечения пациента с локализованной формой нейробластомы



## 2. Алгоритм обследования и лечения пациента с генерализованной формой нейробластомы



## Приложение В. Информация для пациентов

**Мукозит (стоматит)** – поражение слизистой оболочки полости рта, приводящее к воспалению, а при тяжелых формах к болезненным язвам и инфекции. Эта тяжелая токсическая реакция, в которую могут быть вовлечены язык и десны. Наиболее часто стоматиты возникают, если в состав химиотерапии входят такие лекарства, как метотрексат, фторурацил, доксорубицин, блеомицин. Важно выявить стоматит на начальной стадии. Для этого во время курса ПХТ, потенциально вызывающей стоматит, необходимо каждое утро съесть дольку апельсина и, если во рту начинается «пощипывать», сообщить лечащему врачу.

### **Меры профилактики возникновения стоматита:**

1. полноценная санация ротовой полости до ПХТ
2. криотерапия (терапия холодом): рассасывание кусочков льда за 10-15 мин до и во время ПХТ (в общей сложности 30-60 мин)
3. объективная систематическая оценка состояния слизистой оболочки полости рта.

**Признаки стоматита:** «пощипывание», покраснение слизистой оболочки полости рта, обильное выделение слюны, болезненность при пережевывании пищи. Могут появиться пузырьки, отечность языка, жжение, дискомфорт.

### **Ниже приводим несколько советов, как справиться со стоматитом:**

1. Чистите зубы в период бодрствования каждые 4 часа зубной щеткой с мягкой щетиной.
2. Полощите рот по 3-5 мин каждые 2-3 часа не менее 8 раз в день.
3. Полощите рот раствором соды (1 чайная ложка на 1,5-2 стакана воды) или комбинацией: 1 чайная ложка соды + 1 чайная ложка соли на 1000 мл воды. Дежурными средствами для полосканий давно стали теплые отвары ромашки, шалфея, коры дуба, зверобоя, а также белковый раствор (один белок куриного яйца на 0,5 литра воды).
4. При развитии язвенного стоматита проконсультируйтесь с лечащим врачом; 3-4 раза в день перед едой, слегка массируя больное место.

### **Диетические рекомендации при стоматитах:**

Готовые смеси для детей (мясные, овощные и фруктовые), различные виды творога, йогурты, некислые желе, мягкие неострые сыры, взбитые сливки.

Включайте в рацион следующие блюда и напитки: овсяная каша, процеженный молочный суп, яйца всмятку, картофельное пюре, суп-пюре, творожный пудинг (можно размять с молоком), крем из яиц и молока и другую не раздражающую пищу. Не рекомендуется употреблять кислые фрукты и цитрусовые, так как они могут усилить раздражение слизистой оболочки полости рта. Используйте мягкую пищу, когда утихнут острых явлений стоматита. Готовьте тушеные, вареные, мятые блюда (мясо на пару, салаты с провернутым мясом и птицей, запеканки, суфле, пудинги, супы и бульоны с минимальным количеством соли и, естественно, без перца). Помидоры употребляйте с осторожностью, т.к. они обладают способностью усиливать раздражение слизистой оболочки полости рта. Многим помогает варенье из лепестков роз. Настоятельно рекомендуется при стоматитах сливочное и молочное мороженое без каких-либо добавок.

В тех случаях, когда у Вас появляется сухость или дискомфорт в полости рта или горле, когда пережевывание и глотание пищи затруднено, попробуйте пить больше жидкости (до 2-х литров в день). Арбуз и дыня должны регулярно появляться на Вашем столе. Держите недолго во рту кусочки льда или не содержащие сахара леденцы и жевательные резинки.

**Диарея** - (жидкий стул), вызванная ХТ, в большинстве случаев обусловлена прямым токсическим действием химиопрепаратов на эпителий тонкой и толстой кишки или развитием патогенной флоры в кишечнике. Кроме того, другими причинами диареи могут быть обострение сопутствующих заболеваний (хронический гастрит, энтероколит, дисбактериоз после антибактериального лечения).

Диетические мероприятия при диарее направлены на восстановление водно-минерального, витаминного и белкового равновесия. При этом пища должна максимально щадить слизистую оболочку кишечника. На первом этапе лечения кишечник нуждается в отдыхе, поэтому диета должна включать только мягкую и жидкую пищу (приготовленную на пару или вареную). Кроме того, в течение 3-5 дней желательна ограничивать калорийность пищи за счет уменьшения углеводов и жиров. Из диеты исключают жирные сорта мяса и рыбы, копчености, маринады, консервы, острые специи и раздражающие кишечный тракт овощи (редька, лук, редис, чеснок). Запрещаются бобовые, щавель, шпинат, кислые сорта ягод и фруктов, крепкие бульоны, жаренные и тушеные вторые блюда, свежее цельное молоко, а также мягкий хлеб, кондитерские изделия, блины, пирожки.

Следует принимать больше жидкости. Питье должно быть теплым или комнатной температуры. Минеральную воду можно принимать только без газа. Полезны соки, желе, кисели и муссы из черники, черемухи, черноплодной рябины, черной смородины. Показаны отвары сушеной груши, шиповника, травы зверобоя, кожуры зеленых яблок. При большой потере жидкости можно рекомендовать следующий раствор: 1 литр кипяченной минеральной воды, 1 чайная ложка соли, 1 чайная ложка соды, 4 чайные ложки сахара, - пить в течение дня. Если диарея продолжается длительное время, необходимо восполнить недостаток калия. С этой целью рекомендуется употреблять в пищу продукты с большим содержанием этого минерала – бананы, картофель, абрикосы, персиковый нектар. Если Вам нельзя есть эту пищу, принимайте препараты калия – аспаркам или панангин.

Дополнительно используйте следующие практические советы:

1. В первые сутки диареи постарайтесь перейти на чисто водную диету.
2. Употребляйте меньше пищи, имеющей волокнистую структуру, - она обычно груба и трудно переваривается. Если кишечник воспален или раздражен, даже небольшое количество грубой пищи для него непосильная нагрузка.
3. Старайтесь, есть чаще, но маленькими порциями.
4. Употребляйте только очищенные от кожуры фрукты и овощи.
5. Пейте больше жидкости, но помните, что частое и большое употребление жидкости во время жидкого стула приводит к вымыванию солей, которые Вам необходимо восстанавливать. Обязательная рекомендация: пить теплые минеральные воды, только предварительно нужно выпустить газ.
6. Полезны соки из черники, черемухи, груш, некрепкий сладкий чай. Жидкость должна быть комнатной температуры, недопустимы очень горячие и ледяные напитки.
7. Не употребляйте в пищу сырые овощи.

8. Закрепляющим действием обладают следующие продукты: вареный рис, бананы, тосты без масла и картофель.
9. Не употребляйте газообразующие продукты, такие как фасоль, горох, брюссельская капуста, огурцы, виноград.
10. Исключите из рациона пряные блюда.
11. Избегайте приема пищи, которая может вызвать дополнительную работу кишечника: фасоль, орехи, сладости, спаржу, а также кофе.
12. Ешьте не торопясь, тщательно пережевывая пищу.
13. Запрещается принимать продукты, которые могут усилить диарею: жирная пища, сало, газированные напитки, молоко и молочные продукты. Не употребляйте фрукты и соки, способствующие бродильным процессам (виноград, цитрусовые, сливы).
14. Если диарея не прекращается или сопровождается кровянистыми выделениями, незамедлительно обратитесь к врачу.

**Запор - (задержка стула)** – является более редким осложнением химиотерапии, но не менее серьезным. Лечение запора, если оно не обусловлено причинами, требующими оперативного вмешательства, должно начинаться с назначения диеты, содержащей достаточное количество растительной клетчатки, кисломолочных продуктов, растительного масла. Из диеты исключаются копчености, соленья, маринады, какао, шоколад, частично ограничиваются жареные блюда, колбасные изделия, ржаной хлеб. Старайтесь, есть меньше хлеба и хлебобулочных изделий из пшеничной муки высшего сорта (особенно свежие, мягкие), макаронных изделий, блюд из манной крупы. Рекомендуются пища с большим содержанием клетчатки и балластных веществ (содержатся в продуктах растительного происхождения, прежде всего в зерновых). К продуктам, способствующим нормализации стула, относятся: свежий кефир, простокваша, ацидофилин. Положительный эффект оказывают размоченный в воде чернослив, инжир, настой из них, сливовый сок, вареная свекла, пюре из сухофруктов. Из первых блюд полезны супы, борщи, щи на крепком овощном отваре.

Диетологи рекомендуют пудинг из моркови, чернослива, яблок с добавлением лимона, свекольное пюре, винегрет с растительным маслом. По утрам натощак рекомендуется выпить стакан минеральной воды, фруктовый сок (сливовый, персиковый, абрикосовый) или горячий лимонный напиток. Послабляющее действие оказывают съеденные натощак тертая морковь, сырое яблоко, простокваша, 5-7 штук чернослива, вымытого и залитого с вечера кипятком. Кроме того, при общем удовлетворительном состоянии показаны прогулки и незначительная физическая нагрузка. Полезны утренняя гимнастика, физические упражнения с акцентом на мышцы живота, рекомендуются быстрая ходьба.

Лекарственная терапия запоров должна проводиться с большой осторожностью, кратковременными курсами, под строгим контролем врача.

### **Токсическое действие химиотерапии на кроветворение**

Большинство противоопухолевых препаратов поражает костный мозг, снижая его способность производить кровяные клетки. К ним относятся форменные элементы крови – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Действие на кроветворение является самым главным побочным явлением химиотерапии. Наиболее часто страдают лейкоциты, в меньшей степени тромбоциты, и еще реже повреждается красный кровяной росток – эритроциты. Противоопухолевые препараты наиболее активно действуют на быстро делящиеся опухолевые клетки. Так как лейкоциты имеют

наиболее короткую продолжительность жизни, то поражаются они значительно чаще и в большей степени, чем другие элементы крови. Благодаря более медленному делению и длительному (по сравнению с лейкоцитами) сроку жизни эритроцитов, анемия из-за подавления эритроцитов встречается редко и не имеет серьезного клинического значения.

Как правило, лейкопения, нередко сопровождаемая тромбоцитопенией, возникает на 7-14 день от начала лечения с последующим восстановлением числа лейкоцитов к 21-28 дню. Контроль за показателями крови целесообразно продолжать и после окончания введения препаратов. Планируемый очередной курс химиотерапии может быть отложен до тех пор, пока число лейкоцитов не восстановится.

Главная опасность лейкопении – возможность развития инфекций. В этот период источником инфекционных заболеваний являются микробы, которые находятся как внутри организма, так и в окружающей среде.

Низкое число лейкоцитов может привести к маскировке классических симптомов воспаления, в частности, к отсутствию высокой температуры, что затрудняет диагностику инфекции. Признаки инфекции, которые должны насторожить родителей ребенка, получающего химиотерапию:

- Температура выше 38.
- Явления простуды (кашель, насморк, боли в горле).
- Повышенная потливость, особенно по ночам.
- Жидкий стул.
- Чувство жжения при мочеиспускании.

В случае появления описанных выше симптомов, сообщите об этом лечащему врачу.

### **Роль психологической поддержки при химиотерапии**

Наибольшее значение имеют следующие факторы: общее влияние химиотерапии на организм, вызывающее многочисленные побочные явления и психические изменения: тревога, напряжение, страх, возбуждение, депрессия являются наиболее частыми реакциями для многих больных.

Не стесняйтесь задавать интересующие Вас вопросы лечащему врачу. Помните, что Ваше эмоциональное благополучие так же важно, как и физическое здоровье.

## Приложение Г.

### Диагностические мероприятия на этапе диагностики и в процессе лечения

Исследование	В начале лечения	Перед каждым курсом	Следующим этапом 1*	После окончания лечения
Общий анализ крови	X	X	X	X
Общий белок, мочева я кислота	X	X	X	X
ЛДГ, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, Са, Mg	X		X	X
Креатинин	X	X		X
Анализ мочи	X		X	
Катехоламины	X		X	X
Пункция костного мозга из 3-х точек	X	X	X	X
РКТ/МРТ зоны поражения	X		X	X
РИД костей	X		X	X
РИД с МИБГ	X		X	X
МРТ позвоночника <sup>1</sup>	X			X <sup>6</sup>
ЭКГ или ЭХО кардиография	X			X
УЗВТ	X	X	X	X
Рентген грудной клетки	X		X	

#### Примечания:

X – выполнение исследования в указанном месяце

<sup>1</sup> В случаи наличия интра- или паравертебрального компонентов

### Приложение Г2. Таблица обследования пациентов после достижения ремиссии

Исследование	Месяцы															
	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	30	36	
Общий анализ крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
УЗВТ области первичной опухоли	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Катехоламины мочи <sup>1</sup>			X			X			X		X		X			
КТ/ МРТ			X			X			X		X					
РИД скелета			X			X			X		X		X			
РИД с МИБГ			X			X			X		X		X			

#### Примечания:

X – выполнение исследования в указанном месяце

<sup>1</sup> Если отмечалось их повышенное накопление в момент постановки диагноза