

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министра Здравоохранения
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И
ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОБЛАСТОМА) У ДЕТЕЙ**

Ташкент – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ННМЦ ДОГ и ИМЗ РУз
Полатова Д.Ш.



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОБЛАСТОМА) У ДЕТЕЙ**

Ташкент – 2025

Оглавление

Национальный клинический протокол диагностики и лечения по нозологии «Злокачественных опухолей печени (гепатобластома)»	5
Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии «Злокачественных опухолей печени (гепатобластома)».....	43
Национальный клинический протокол по профилактике и реабилитации по нозологии «Злокачественных опухолей печени (гепатобластома)»	64
Национальный клинический протокол по паллиативной помощи по нозологии «Злокачественных опухолей печени (гепатобластома)».....	77

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПО НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОБЛАСТОМА)»**

Национальный клинический протокол диагностики и лечения злокачественных опухолей печени (гепатобластома)

1. Вводная часть

1) Коды МКБ-10/11:

МКБ-10:		МКБ-11	
C22.2	Гепатобластома	2C12.01	Гепатобластома
	https://classinform.ru/mkb-10/c22.2.htm		cd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1556608523

2) Дата разработки/пересмотра протокола:

2025/2028 год.

3) Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Руководитель рабочей группы – проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор НПМЦ ДОГиКИ РУз.

Авторы:

- 1) Хайитов Фарход Эшбоевич – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 2) Мустафаев Тожиддин Курбонович – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 3) Шукруллаев Анвар Турамурадович – врач отделения 2-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 4) Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 4) Сайтов Хусан Хамраевич - заведующий отделением детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 5) Салиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 6) Хайитова Анора Тожимуродовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 7) Абдихакимова Матлюба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 8) Валиев Санжар Эргашович – зам.главного врача по амбулаторные службе, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 9) Азимова Эъзола Камолхон кизи- врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.

4) Рецензенты:

1. Эгамбердиев Дилшод Махмудович - к.м.н., врач ординатор отделения гепатобилиарной онкологии РСНПМЦОиР МЗ РУз.
2. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., ассистент кафедры ТГСИ, МЗ РУз.

5) Когда были проведены обсуждения: Ученый Совет был проведен _____ года, заседание рабочей группы №5

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – ангиография
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БСВ – безсобытийная выживаемость
в/в – внутривенное введение
ГБ – гепатобластома
мг/м² – миллиграмм на метр квадратный
МЕ/мл – международных единиц на миллилитр
МЗ РУз – Министерство Здравоохранения Республика Узбекистан
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ПХТ – полихимиотерапия
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография сердца
ЭЭГ – Электроэнцефалография
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
JLTG – Japanes Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)
PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (предоперационное стадирование болезни)
POST-TEXT - (Post-Treatment Extent of Disease). (оценка распространенности опухолевого процесса перед проведением отсроченного хирургического вмешательства)
SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)
ВВ – воротная вена
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЗНО – злокачественное новообразование
КТ – компьютерная томография
ПЭТ-КТ – Позитронная Эмиссионная Томография - Компьютерной Томографией
КУ – контрастное усиление
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЛС - (LLS) - левый латеральный сектор печени
ЛМС - (LMS) - левый медиальный сектор печени
ЛТ – лучевая терапия
НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
НПВ – нижняя полая вена
ОВ – общая выживаемость
ПЗС – (RAP) - правый задний сектор печени
ППС - (RAS) - правый передний сектор печени
ПХТ – полихимиотерапия
РГ – рентгенография
СВ – срединная вена печени
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография
CARBO – карбоплатин**
CDDP – цисплатин**
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)

DOXO – доксорубин**
T1- ВИ – режим МРТ
T2– режим МРТ
V3 – прорастание 3-х печеночных вен и/или НПВ
VIBE+КУ – режим МРТ
NSS – органосохраняющая операция
PD – прогрессия заболевания
SD – стабилизация заболевания
л/у – лимфатические узлы
мкг/м2 – микрограмм на метр квадратный
НПВ – нижняя полая вена
ПЭП – парентеральное питание

Пользователи протокола по данной нозологии; детские онкологи, ВОП, педиатры, радиологи, гастроэнтеролог, гепатолог, врачи скорой медицинской помощи.

Категория пациентов в данной нозологии: дети до 22 лет.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

Класс 1 – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

Класс 2 – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс 3 – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс 4 – польза/эффективность менее убедительны

Класс 5 – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровень убедительности 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.

2. Основная часть.

1) Ведение:

Гепатобластома - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте.

Примечание*: Гепатобластома чаще встречается у лиц с семейным полипозом толстого кишечника и синдромом Beckwith Wiedemann, что указывает на возможные изменения в 5 и 11 хромосомах. Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение мальчиков/девочек составляет от 1,5:1 до 2:1. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

2) Определение:

Гепатобластома (ГБ) – это злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов - гепатобластов. ГБ является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 – 14 лет [1–5].

Показатель заболеваемости ГБ составляет 0,1 – 0,2 случая на 100 тыс. детского населения. На долю ГБ приходится 72% от всех случаев ЗНО печени у детей 0-14 лет, и 85,5% от всех ЗНО печени у детей 0-4 лет. В Узбекистане ежегодно выявляется 10– 15 случаев заболевания ГБ. Проведение проспективных мультицентровых клинических исследований и разработка риск-адаптированных протоколов лечения, позволила значительно улучшить результаты терапии ГБ. ОВ у пациентов с локализованными формами заболевания приближается к 90%, при этом значительная часть больных требует проведения монотерапии #цисплатином**. ОВ пациентов с метастатической формой ГБ увеличилась с 27% в ранних исследованиях в 1990-х годах до 79% в исследовании SIOPEL-4. Эти улучшения были достигнуты благодаря сочетанию достижений в области хирургии печени, включая доступность ортотопической трансплантации печени, с внедрением режимов интенсивной ПХТ на основе #цисплатина** [1,6–12].

3) Классификация:

Типы гепатобластомы:

Современная стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии группы SIOPEL выглядит следующим образом [13]:

Гепатобластома группы стандартного риска локализованные опухоли (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как:

низкий уровень АФП (<100 нг/мл) вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2 распространение за пределы капсулы печени разрыв опухоли отдаленные метастазы.

Гепатобластома группы высокого риска – локализованные опухоли, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в данную группу попадают пациенты с распространенным поражением печени - PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

Гепатобластома группы очень высокого риска – опухоли при наличии любого из критериев:

отдаленные метастазы (как правило, легкие) ГБ с низким уровнем АФП (<100 нг/мл) пациенты со спонтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм [14].

Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого.

Низкий уровень АФП - всем пациентам с низким уровнем АФП (<100 нг/мл) показано проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени [15].

Гепатобластома представляет собой эмбриональную опухоль, содержащую эпителиальную паренхиму печени и/или мезенхимальные компоненты (эпителиальные типы и смешанные эпителиальные и мезенхимальные типы). Согласно классификации эпителиальных компонентов существует 4 основных гистологических подтипа, где 2 смешанных подтипа определяются наличием или отсутствием тератоидных характеристик. Эпителиальные подтипы часто смешаны, но в каждом из них могут содержаться опухолевые клетки.

I – Эпителиальная морфология, подтипы:

A – Фетальный – Опухолевые клетки меньше гепатоцитов в прилегающей части печени, имеют низкий ядерно-цитоплазматический коэффициент, минимальный ядерный плеоморфизм и маленькие ядрышки. Митозы обнаруживаются редко. Фетальные клетки образуют узкие клеточные столбики, которые часто содержат каналцы и определенные синусоиды или мозаичные пласты. Фетальные клетки могут содержать избыточный липид или гликоген или иметь гранулярную эозинофильную или амфотильную цитоплазму. Если 100% опухоли состоит из этого типа эпителиальных клеток, используется термин «фетальная гистология». Могут обнаруживаться центральные, подобные венам, сосуды, но желчные протоки не являются характерным признаком фетальной гепатобластомы.

B – Эмбриональный – опухолевые клетки имеют более высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент и скудную базофильную цитоплазму в отличие от цитоплазмы при фетальной гепатобластоме. Ядра клетки имеют более грубый хроматин и четко выраженные ядрышки. Митозы обнаруживаются часто. Эмбриональные клетки встречаются в пластах или трабекулах различной толщины. Иногда они теряют когезивность и все особенности строения эпителия. Они могут формировать дольки, трубочки или псевдорозетки, напоминая зачаточные протоки печени 6-недельного эмбриона.

C – Макротрабекулярные – термин, который означает повторяющееся расположение фетальных и/или эмбриональных опухолевых клеток в клеточных столбиках или пластинах. Размер опухолевых клеток может превышать размер здоровых клеток печени и может напоминать злокачественные клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

D – Мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома – ранее была определена как анапластическая гепатобластома. Состоит из пластов свободно связанных, почти монотипических клеток со скудной цитоплазмой и высокой скоростью митоза. Опухолевые клетки в основном круглые или овальные, но в некоторых участках они могут быть веретенообразными.

В гепатобластоме, состоящей полностью из мелких недифференцированных клеток, также могут встречаться мелкие клетки слабой дифференциации в незначительных количествах, как второстепенные элементы в других подтипах гепатобластомы («фокальная анаплазия»).

II – Смешанная эпителиальная и мезенхимальная морфология, подтипы:

A – смешанный рисунок/картина без тератоидных черт – гепатобластома характеризуется комбинацией фетальных и эмбриональных эпителиальных структур, смешанных с незрелыми мезенхимальными компонентами. Остеоидподобная ткань является общей характерной чертой этих опухолей.

B – смешанный рисунок с тератоидными чертами, которая относится к гепатобластоме, содержащей в дополнение к эпителиальным и незрелым мезенхимальным компонентам различные комбинации чужеродных тканей, таких как хрящи, скелетные мышцы, клетки желудочно-кишечного типа и плоские клетки эпителия и клетки, вырабатывающие меланин.

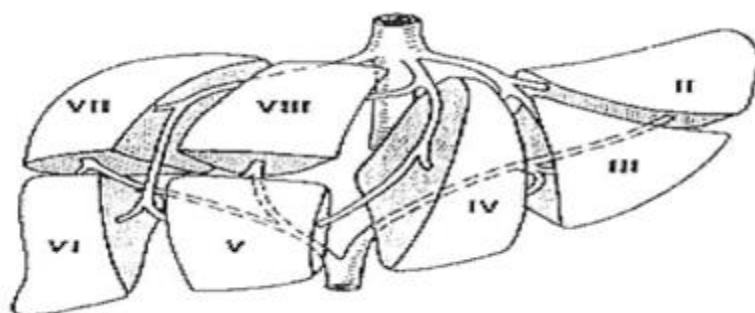
III – Гепатобластома без дополнительных особенностей:

Эта категория включает редкие формы гепатобластомы, которые вследствие их

нетипичной гистологической картины не могут быть отнесены к одному из стандартных подтипов.

Известен один гистологический подтип **гепатоцеллюлярной карциномы**— фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома. Данный вариант характеризуется наличием глубоко эозинофильных гепатоцитов, окруженных избыточным количеством фиброзной стромы, которая разделяет эпителиальные клетки на узелки. У взрослых эта форма гепатоцеллюлярной карциномы обычно высоко «резектабельна» и прогноз лучше, чем при других типах опухолей. Хотя данный вид гепатоцеллюлярной карциномы и встречается у детей, однако в детском возрасте о благоприятном прогнозе говорить, к сожалению, не приходится.

Примечание*: Хирургическая анатомия печени - анатомически и функционально правая и левая части печени отделены (так называемые правая и левая половины печени). Каждая часть разделена на два сектора. Левая половина печени состоит из левого латерального сектора (сегменты Куино 2 и 3) и левого медиального сектора (сегменты Куино 4 и левая часть 1). Правая половина печени – из правого заднего сектора (сегменты Куино 6 и 7) и правого медиального сектора (сегменты Куино 5 и 8, а также правая часть 1)



Стадирование.

Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: европейская дохирургическая — PRETEXT и североамериканская постхирургическая - POSTTEXT (Таблица 1). Изначально эти системы были разработаны для гепатобластомы, затем стали применяться также и при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени. Критерии POSTTEXT аналогичны системе PRETEXT.

До- и постхирургическое стадирование:

Стадии	Дохирургическая (PRETEXT)	Постхирургическая
I	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли	Нет метастазов, опухоль полностью удалена
II	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)
III	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли.	Нет отдаленных метастазов; неректабельна или резецирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы.
IV	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени

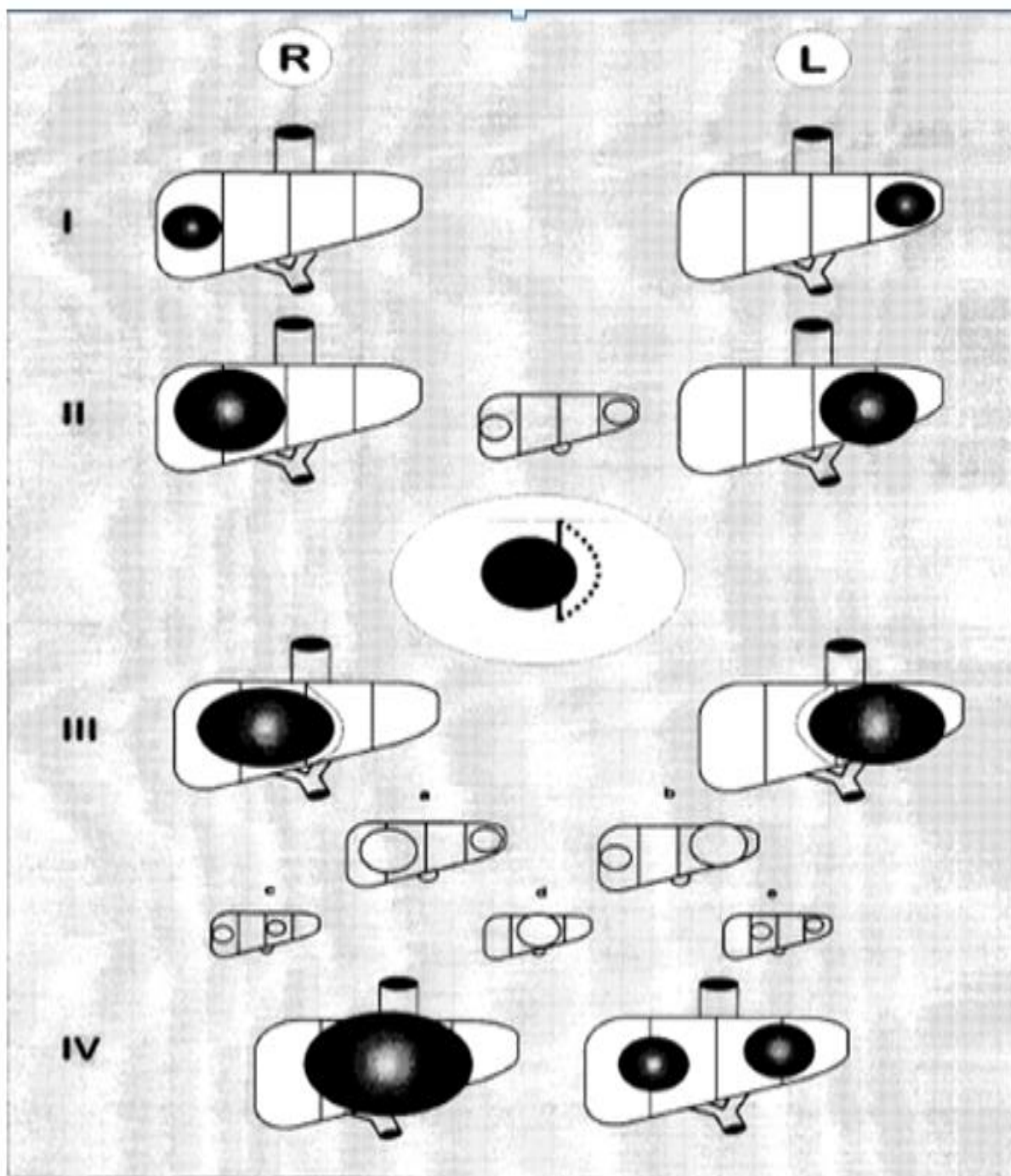
Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. (табл.2) в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое вращение в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов. Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время применяется не только в протоколах SIOP (International Society of Pediatric Oncology), COG (Children's Oncology Group) и JLTG (Japanes Liver Tumor Group).

Категории по PRETEXT - поражение секторов печени.

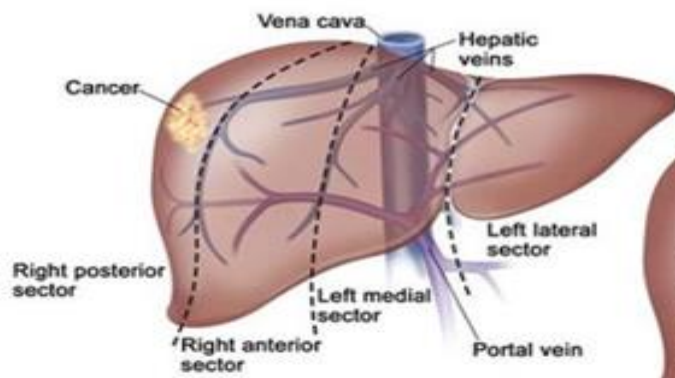
- ✓ **PRETEXT I** один сектор поражен; три смежных сектора не поражены опухолью;
- ✓ **PRETEXT II** два сектора поражены; два смежных сектора не поражены;
- ✓ **PRETEXT III** три сектора или два несмежных сектора поражены; один или два несмежных сектора поражены;
- ✓ **PRETEXT IV** сектора, не пораженные опухолью, отсутствуют; все четыре сектора поражены.

Определение распространения опухоли до лечения [A1]

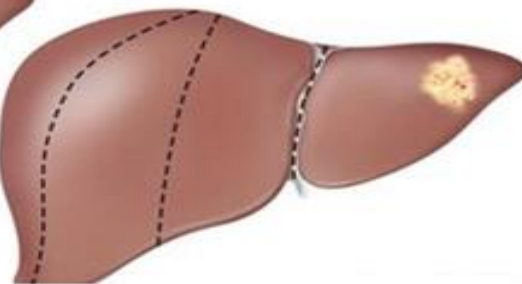
- ✓ R – право;
- ✓ L – лево;
- ✓ V= Полая вена и/или главные венозные ветви (Кавальные соединения);
- ✓ P= Воротная вена и/или главные венозные ветви (Прикорневая);
- ✓ E= Внепечёночное, за исключением внепечёночных V и P (редкие);
- ✓ M= Отдаленные метастазы (в большинстве случаев в легкие).



Liver PRETEXT Stage 1

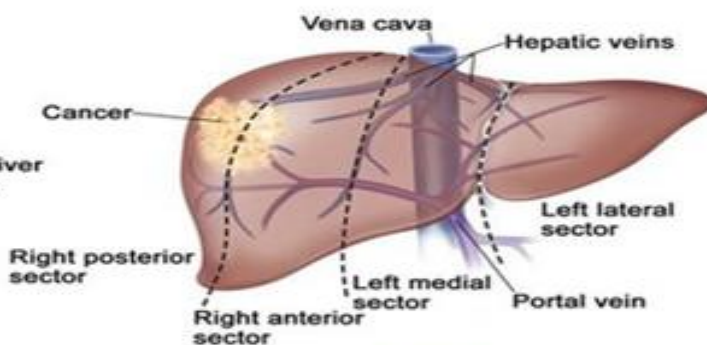


Cancer in one sector of the liver and three adjoining sectors are cancer-free



Liver PRETEXT Stage 2

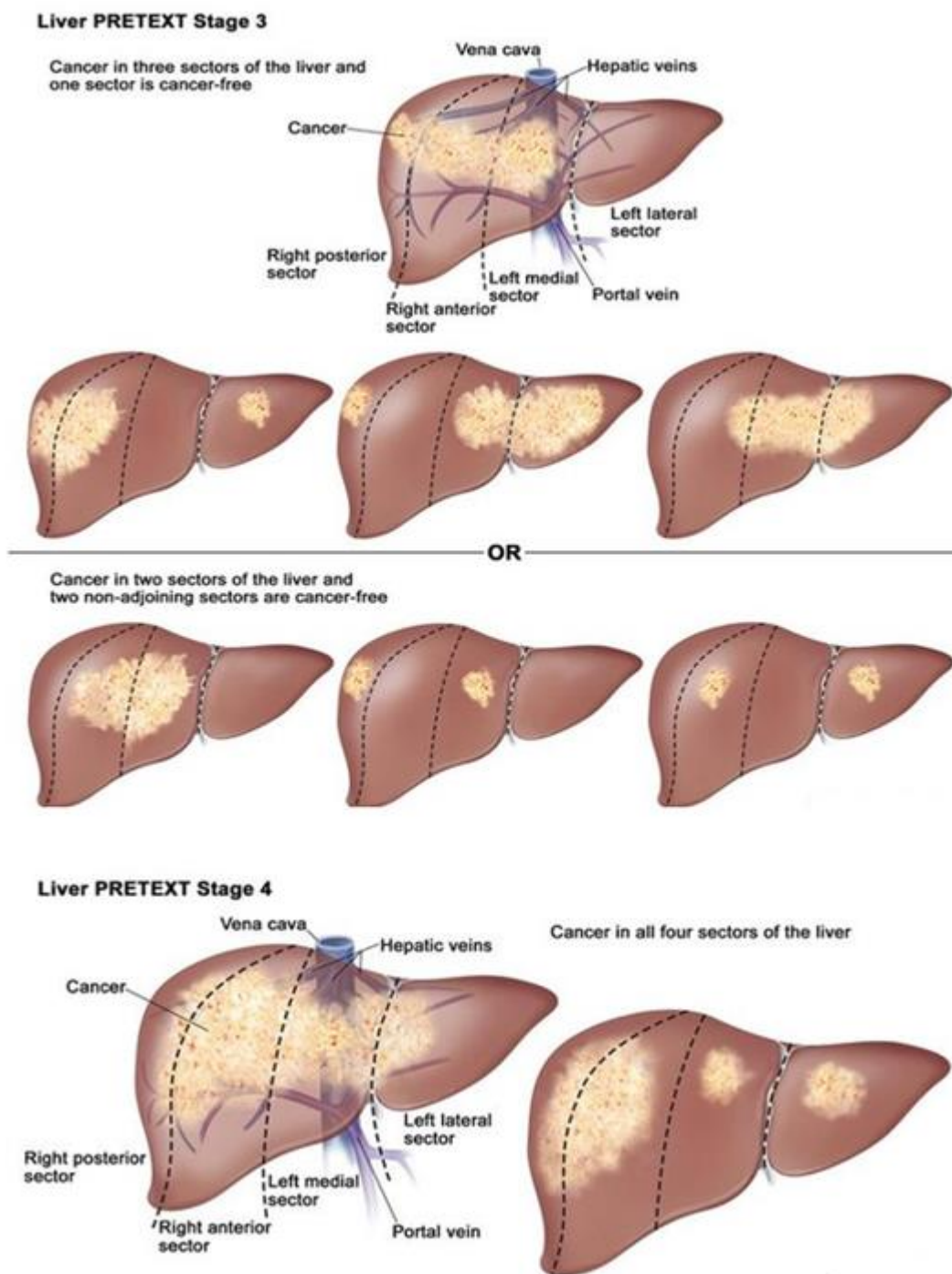
Cancer in two sectors of the liver and two adjoining sectors are cancer-free



OR

Cancer in one sector of the liver and two adjoining sectors are cancer-free





Дополнительные критерии PRETEXT (2005):

Категория	Критерии
С (хвостатая доля)	C1 – есть поражение; C0 – нет поражения
Е (внепеченочная интраабдоминальное)	E0 – нет поражения; E1 вращение в органы или диафрагму; E2 – перитонеальные узлы поражение; Добавляется «а», есть асцит (например: Eа)
F (фокальность)	F0 – солитарная опухоль; F1 – 2 и более опухоли

Н (разрыв или внутрибрюшное кровотечение)	Н1 – внутрибрюшное кровоизлияние (разрыв опухоли); Н0 – нет кровотечения (нет разрыва)
М (отдаленные метастазы)	М0 – нет метастазов; М1 – любые метастазы (исключение E и N); Добавляется «а» для определения локализации метастазов
N (поражение лимфоузлов)	N0 – нет метастазов; N1 – только абдоминальные; N2 – внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
Р (вовлечение воротной вены)	Р0- нет вовлеченности; Р1- только правая или левая ветви; Р2 – основной ствол; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, Р1а)
V нижняя полая вена и/или печеночные вены)	V0 – нет вовлеченности; V1 – вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения; V2 – вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения; V3 – вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, V3а)

Критерии стратификации пациентов на группы риска в протоколе COG:

Очень низкий риск:

- ✓ фетальный вариант PRETEXT I;
- ✓ уровень АФП > 100 нг/мл.

Низкий риск:

- ✓ уровень АФП > 100 нг/мл;
- ✓ опухоли PRETEXT I и II;
- ✓ без мелкоклеточного недифференцированного варианта гепатобластомы (фетальный тип).

Промежуточный риск:

- ✓ нерезектабельная или сомнительно резектабельная опухоль (PRETEXT III);
- ✓ резектабельная опухоль (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом;
- ✓ нет метастазов;
- ✓ АФП > 100 нг/мл.

Высокий риск:

- ✓ все пациенты с метастазами гепатобластомы;
- ✓ все пациенты с уровнем АФП < 100 нг/мл вне зависимости от PRETEXT;
- ✓ все пациенты с PRETEXT IV.

Таким образом, определенная группа опухоли будет выражена с учётом:

- ✓ Категории PRETEXT: I – IV
- ✓ Распространение: V, P, E и M.
- ✓ Объем: «Объем» будет рассчитываться как фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров:
 $V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523.$

ДИАГНОСТИКА (АМБУЛАТОРИЯ)

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Жалобы на увеличение объема живота, уплотнение и боли в правом подреберье, потерю аппетита, тошноту, недомогание, повышение температуры, рвоту, желтушность кожных покровов, снижение массы тела.

Физикальное обследование: осмотр с измерением роста-весовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценка органной недостаточности. У детей с большими опухолями печени можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки.

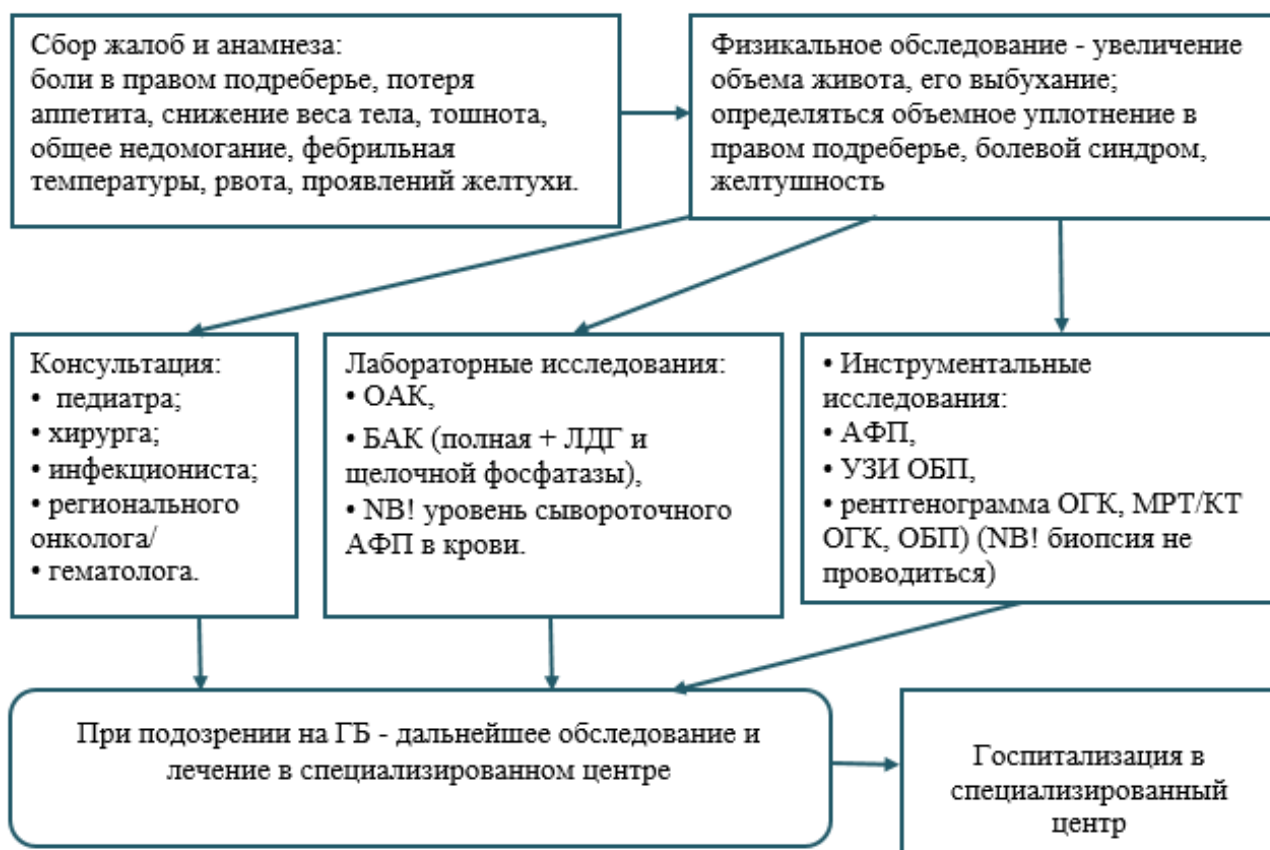
Лабораторные исследования:

- ✓ определение в сыворотке крови эмбрионального альфа-фетопротеина;
- ✓ общий анализ крови развернутый – для ГБ характерно проявляться анемией, лейкоцитозом, повышением СОЭ, тромбоцитозом;
- ✓ коагулограмма – ПТИ, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, толерантность плазмы к гепарину, фибриноген при заболеваниях печени.
- ✓ биохимический анализ крови (печеночные пробы, азотистые шлаки, ЛДГ, щелочная фосфатаза, амилаза) – при ГБ повышенным содержанием печеночных ферментов (трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), холестерина
- ✓ ИФА на гепатиты В, С – с целью диффдиагностика для исключения вирусных гепатитов.

Инструментальные исследования:

- ✓ УЗИ органов брюшной полости и почек - выявляет расположение опухоли, степень ее распространения, количество узлов, поражение печеночных сосудов и нижней полой вены.
- ✓ R-графия грудной клетки в 2-х проекциях – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- ✓ МРТ/КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения с контрастным усилением, при наличии показаний. При этом объём первичного очага рассчитывается по формуле: $V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523$.

Диагностический алгоритм: (схема)



ДИАГНОСТИКА (СТАЦИОНАР)

ДИАГНОСТИКА НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ А[1].

Диагностические критерии на стационарном уровне: см. амбулаторный уровень.

Диагностический алгоритм: см. амбулаторный уровень.

Дополнительно обсуждение на междисциплинарном совете для решения вопроса о тактике лечения.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- ✓ ОАК – снижение гемоглобина, тромбоцитоз, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ;
- ✓ биохимический анализ крови – повышение печеночных показателей, уровни азотистых шлаков, снижение электролитов, общего белка, повышение уровней ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ;
- ✓ АФП в крови – отмечается резкое увеличение уровня АФП, так же необходимо для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа, еженедельно для динамического контроля на фоне проведенного лечения;
- ✓ УЗИ брюшной полости, малого таза для определения распространенности процесса и объема образования в печени
- ✓ КТ или МРТ органов брюшной полости, малого таза с контрастным усилением; для определения распространенности процесса и объема образования, так же для стадирования PRETEXT
- ✓ КТ грудной клетки – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли. (так же на фоне терапии).
- ✓ ЭКГ – оценка сердечной деятельности перед каждым курсом химиотерапии, предоперационный период, в конце лечения, в дальнейшем по показаниям;
- ✓ доплерография – оценка состояния сосудов печени;
- ✓ консультация невропатолога (неврологический статус) – подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, при развитии нейропатии на фоне химиотерапии;
- ✓ консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста – по показаниям;
- ✓ цитологическое исследование образования – с целью верификации морфологической формы ГБ;
- ✓ гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием - с целью верификации морфологической формы ГБ

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ✓ клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- ✓ определение группы крови и резус-фактора
- ✓ общий анализ мочи – контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- ✓ РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная) - дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- ✓ РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС;
- ✓ развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- ✓ миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- ✓ копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов;
- ✓ нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии;
- ✓ ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ на фоне проведенной ПХТ, для дальнейшей

- ✓ коррекции в терапии;
- ✓ определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- ✓ коагулограмма (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения;
- ✓ иммунограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- ✓ УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- ✓ аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- ✓ ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса;
- ✓ рентгенография органов грудной клетки (в одной/двух проекциях) – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
- ✓ КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ;
- ✓ ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит;
- ✓ бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- ✓ бактериологические исследования (крови; мазка из зева, носа; мочи, кала, посев раны) – при инфекционных осложнениях;
- ✓ ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ бактериальный посев из различных локусов (zeva, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- ✓ бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- ✓ хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- ✓ цитогенетическое исследование – на хромосомные aberrации; по показаниям – другие методы исследования.

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз	Клиническая картина	Уровень АФП в крови	УЗИ образования КТ/МРТ с КУ
Гепатобластома	Значительным увеличением печени либо наличием пальпируемого отдельно от печени опухолевидного образования в правом верхнем квадранте или в средних отделах живота. Если есть другие симптомы, то они, как правило, связаны с прогрессированием заболевания. К ним относятся анорексия, потеря веса, рвота и боли в животе. Довольно нередко возникает разрыв	Выше возрастной нормы	округлое образование с неоднородным строением, с участки кальцификации внутри опухоли.

	опухоли с внутри-брюшным кровотечением и картиной острого живота.		
Доброкачественные опухоли печени	<p>Другие (кроме гемангиом) доброкачественные опухоли печени у детей обычно сочетаются с системными заболеваниями или развиваются на фоне длительного лечения хронических заболеваний. У пациентов с анемией Фанкони или с иными формами апластической анемии при длительном лечении андрогенами могут развиваться единичные или множественные опухоли печени</p>	В пределах возрастной нормы	<p>Киста часто является неожиданной находкой при обследовании по другому поводу. Простая киста имеет определенные ультразвуковые признаки, на основании которых ее можно успешно идентифицировать. Это округлая форма, четкие контуры, анэхогенное содержимое, эффект усиления ультразвукового луча за кистой, наличие боковых теней в виде ослабления УЗ-сигнала.</p> <p>При КТ киста выглядит тонкостенным, хорошо очерченным сферическим образованием низкой плотности (0—15 ед. Н), в несколько раз ниже плотности нормальной паренхимы печени (50-70 ед. Н) Контрастирования кисты не происходит.</p> <p>Эхинококковые кисты при КТ имеют ряд специфических особенностей, отличающих их от других кистоподобных образований. Это округлая форма, ровность контуров, кальцинированная капсула, визуализация дочерних пузырьков. Денситометрическая плотность кисты становится более высокой после гибели паразита.</p> <p>В случае выявления кист с внутренним содержимым может быть рекомендована МРТ. По данным МРТ, кисты, как и гемангиомы, имеют значительно удлиненное время T2 и укороченное время T1. Киста выглядит гипоинтенсивной на T1- и гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях. Использование методики MYUR (магнитно-резонансной миелоурографии) помогает отличить жидкостное образование от ткань-содержащего. Наиболее достоверным, как и при КТ, можно считать исследование с</p>

		<p>применением контрастирования, так как контрастные вещества в кисте не накапливаются</p> <p>При УЗИ аденома печени может быть заподозрена при выявлении округлого образования с четкими контурами, умеренно неоднородной внутренней структурой, внутриопухолевыми сосудами, септами, окруженное гипэхогенным ободком.</p> <p>Эхогенность аденомы может быть практически любой, с некоторым преобладанием гиперэхогенных вариантов.</p> <p>КТ аденома может выглядеть незначительно гиподенсной или изоденсной, что затрудняет ее выявление и идентификацию [2, 7, 41]. После контрастирования аденома неоднородна, с чередованием зон повышенной (за счет участков кровоизлияния), нормальной и пониженной плотности [3, 52].</p> <p>Максимальное контрастирование наступает в артериальную фазу в отличие от гемангиомы, контрастирующейся в венозную фазу.</p> <p>МРТ-признаки аденомы: это хорошо очерченное неоднородное образование, окруженное ободком, чаще гиперинтенсивное, иногда с очагом гипоинтенсивного кровоизлияния в центре на T2-взвешенных изображениях, с сопутствующими явлениями центрального рубцевания, гетерогенно контрастирующее в артериальную фазу</p>
Гемангиома	<p>При больших размерах гемангиомы могут отмечаться неприятные ощущения и боли в верхних отделах живота.</p>	<p>В пределах возрастной нормы</p> <p>На УЗИ Гиперэхогенное, иногда неоднородное образование, чаще располагается рядом с печеночными венами.</p> <p>Присутствует эффект дистального усиления сигнала</p> <p>На КТ Плотность равна или ниже плотности печени, резко возрастает с началом контрастирования по периферии в виде кольца. Выявление мелких сосудистых структур по периферии на ранних сканах.</p> <p>Быстрое вымывание контраста.</p>

			При МРТ с контрастным усилением гемангиома максимально контрастирует в поздней паренхиматозной фазе в виде отдельных пятен и участков с наступлением контрастирования от периферии к центру, что также характерно только для гемангиом
--	--	--	--

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): необходимо указать уровни доказанности.

Таблица №1

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Карбоплатин	Внутривенное	А
	Цисплатин	Внутривенное	А
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Ифосфамид	Внутривенное	В
	5-фторурацил	Внутривенное	В
	Винкристин	Внутривенное	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутримышечное, Внутривенное	В
	Дексаметазон	Внутримышечное, Внутривенное	В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное	В
	Омепразол	Внутривенное	В
Колонистимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	А
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease		

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): необходимо указать уровни доказанности

Таблица №2

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
	Месна	Внутривенное	С
	Альбумин (Albumin)	Внутривенное	С
Антибактериальные средства	Цефтриаксон	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	В
	Меропенем	Внутривенное Внутрь	В
	Пиперациллин + тазобактам	Внутривенное	С
	Амоксициллин + клавулановая кислота	Внутривенное	С
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Витамин К	Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	В
	Транексамовая кислота	Внутривенное	В

Другие лекарственные средства	Бупивакаин	Местное применение	D
	Лидокаин	Местное применение	D
	Прокаин	Местное применение	D
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	A
	Фамотидин	Внутривенное	A
	Амброксол	Внутрь	B
	Амлодипин	Внутрь	B
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	B
	Лоперамид	Внутрь	B
	Парацетамол	Внутрь	B
	Ибупрофен	Внутрь	B
	Кодеин	Внутрь	D
	Морфин	Внутримышечное Внутривенное	D
	Фентанил	Внутривенное	D
	Галоперидол	Внутрь	D
	Габапентин		B
	Гиосцина бутилбромид		B
	Диазепам		B
	Кетамин	Внутривенное	B
	Метилпреднизолон	Внутривенное	B
	Смеси для энтерального питания	Внутривенное	B
	Метоклопрамид	Внутримышечное	B
	Трамадол	Внутримышечное	B
	Фенобарбитал	Внутрь	B
Этамзилат	Внутривенное	B	
Спиронолактон	Внутрь	B	

	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное	-
		Внутрь	
	Хлоргексидин	Наружное	-
	Иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	Внутривенное	
	Натрий хлор 0,9%	Внутривенное	A
	Декстроза 5%, 10%, 20%, 40%	Внутривенное	A
	Аминокислоты	Внутривенное	A
	Раствор содержающие янтарная кислота	Внутривенное	A
	ГЭК 6%	Внутривенное	A
	Группа витамины B	Внутривенное	A
	Аскорбиновая кислота	Внутривенное	A
	Кальция глюконат	Внутривенное	B
	Метоклопрамед	Внутримышечная	B
	Плазма свежезамороженная	Внутривенное	B
	Эритроцитарная масса	Внутривенное	B
	Натрия гидрокарбонат	Внутривенное	B
	Концентрат тромбоцитов	Внутривенное	B
	Магния сульфат	Внутривенное	C
	Омепразол	Внутривенное	A

	Парацетамол	Внутривенное Внутрь	А
	Смеси для энтерального питания	Внутрь	А
	Алюминия гидроксид (Aluminium hydroxide)	Внутривенное	Б
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease		

ЛЕЧЕНИЕ (АМБУЛАТОРИЯ)

ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

Тактика лечения: На амбулаторном уровне лечение сводится к проведению симптоматической терапии и оказание паллиативной помощи.

Немедикаментозное лечение – режим и диета по тяжести состояния пациента. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком – Стол №1Б, Стол №5, Стол №11.

Медикаментозное лечение – в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ [A19].

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств: нет.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях [A19]: ИВБДВ.

Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- ✓ консультация регионального онколога – для направления в специализированный центр;
- ✓ консультация инфекциониста, хирурга – по показаниям;
- ✓ консультация других узких специалистов – по показаниям.

Профилактические мероприятия:

- ✓ профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

Мониторинг состояния пациента:

- ✓ оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- ✓ лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- ✓ диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- ✓ консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);
- ✓ контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- ✓ анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- ✓ методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- ✓ заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни

установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

Индикаторы эффективности лечения:

- Для первичных пациентов:
- ✓ своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

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

ЛЕЧЕНИЕ (СКОРАЯ ПОМОЩЬ)

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

При ухудшении состояния в межблочном периоде требующие стационарной коррекции состояния, госпитализация в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии.

Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, см. амбулаторный уровень.

Медикаментозное лечение: симптоматическая терапия, согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

ЛЕЧЕНИЕ (СТАЦИОНАР)

ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ А[1]

До начала терапии и перед планированием любого оперативного вмешательства пациент должен быть проконсультирован врачом-детским онкологом, врачом-детским хирургом (для принятия решения об объеме оперативного лечения) и врачом-анестезиологом (для решения вопроса об объеме анестезиологического пособия).

- Всем пациентам детского возраста (от рождения до достижения 18 лет), с диагнозом гепатобластома рекомендуется выбор риск – адаптированного лечения. Группа риска определяется в зависимости от прогностических факторов: возраста пациента; уровня АФП; распространённости опухолевого поражения печени по системе PRETEXT; дополнительных критериев PRETEXT (поражение опухолью первого сегмента печени, вовлечение магистральных сосудов (портальной вены и ее ветвей, нижней полой вены, печеночных вен), экстрапеченочное распространение, количества очагов поражения в печени, разрыв опухоли, наличие региональных и отдаленных метастазов); морфологического варианта строения опухоли. На основании анализа факторов риска проводится стратификация на три группы риска [15,24,31,32]:
 - группу стандартного риска;
 - группу высокого риска;
 - группу очень высокого риска.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –

4)

Комментарии: стратегия риск-адаптированного лечения детей ГБ группы основана на сочетании двух одинаково важных методов терапии: хирургического и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли и метастазов, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться) [15,24,31,32].

Для определения группы риска и принятия решения о назначении риск – адаптированной программы противоопухолевого лечения целесообразно проведение консилиума в составе: врача - детского онколога, врача-рентгенолога и врача-детского хирурга. При необходимости в мультидисциплинарный консилиум привлекаются дополнительные специалисты. В случае распространенности PRETEXT III-IV – обязательная консультация пациента в трансплантационном центре не позднее одного месяца от начала терапии.

Лечение детей с гепатобластомой группы стандартного риска.

К группе стандартного риска относятся дети с локализованной гепатобластомой, с распространением по системе PRETEXT I, II или III при отсутствии дополнительных неблагоприятных критериев, таких как [15,24,31,32]:

- низкий уровень АФП (<100 нг/мл);
- вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2;
- распространение за пределы капсулы печени;
- разрыв опухоли;
- отдаленные метастазы.

Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: стратегия лечения при ГБ группы стандартного риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Однако проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться).

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия;
- Радикальная операция;
- Послеоперационная химиотерапия.

Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) на первом этапе проведение предоперационной терапии препаратом #цисплатин** 80 мг/м² в дни 1, 15, 29, 44 [12].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: химиотерапия проводится по следующей схеме: #цисплатин** 80 мг/м² в течение 24 часов в виде непрерывной внутривенной инфузии. При массе тела ребенка менее 10 кг. доза #цисплатин** рассчитывается на массу тела (см. приложение) [33].

Во время предоперационной химиотерапии ответ опухоли будет определяться с помощью оценки уровня АФП еженедельно и визуализирующих исследований (УЗИ после второго и четвертого введения #цисплатин**).

Если после двух введений #цисплатин** не отмечена стабилизация уровня АФП и/или отмечается прогрессирование опухолевого процесса (увеличение размера очага или очагов, увеличение уровня опухолевого маркера), пациентам показано проведение более интенсивной терапии в рамках рекомендаций для пациентов группы высокого риска [6].

Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) после предоперационной химиотерапии выполнение отсроченной радикальной операции, целью которой является полная резекция первичной опухоли. (см. раздел № 3.3.2) [12,34].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: проведение отсроченной операции планируется после предоперационной химиотерапии (после дня 44), включающей 4 введения #цисплатина**. Если после проведения четырех курсов химиотерапии, выполнение радикальной операции невозможно, но опухоль отвечает на химиотерапию, пациенту показано проведение еще максимум 2 курсов терапии #цисплатином** (суммарно 6), с выполнением радикальной операции после проведения этих дополнительных курсов химиотерапии.

Как только состояние ребенка нормализуется после операции, рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии #цисплатином** 80 мг/м² в дни 1 и 15 [12].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: введение #цисплатина** дозе 80 мг/м² (суммарно два введения) в виде продленной внутривенной инфузии проводится за 24 часа с интервалом в 14 дней. При массе тела пациента менее 10 кг. доза цисплатина вычисляется из расчета на массу тела пациента (см. раздел «Приложение»).

Программа терапии пациентов группы стандартного риска предусматривает всего 6 введений цисплатина. Если пациент получил 4 введения цисплатина перед операцией, он должен пройти 2 послеоперационных курса цисплатина, а если перед операцией было проведено 6 курсов цисплатина, то после операции химиотерапия не назначается [6].

Прогрессирование после начала терапии встречается достаточно редко. ГБ является опухолевым заболеванием с «медленным ответом», и кроме случаев очевидного появления новых опухолевых очагов, ее ответ не может быть правильно оценен по прошествии, как минимум, 6 недель от начала химиотерапии. Также клиницисты должны знать о том, что «синдром лизиса опухоли» может способствовать первичному повышению уровня АФП прежде, чем он снизится.

Лечение детей с гепатобластомой группы высокого риска.

Критерии включения: к группе высокого риска относятся дети с локализованной гепатобластомой, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска.

Как правило, в данную группу попадают пациенты с распространенным поражением печени - PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

Пациентам с ГБ группы высокого риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) с использованием 10 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме в сочетании с отсроченной радикальной операцией [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: стратегия лечения при ГБ группы высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Предоперационная химиотерапия может способствовать сокращению размеров опухоли, изменению взаимосвязи в центральных сосудистыми структурами, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться).

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия;
- Радикальная операция;
- Послеоперационная химиотерапия.

На разных фазах терапии проводится оценка изменений размеров опухоли ответа опухоли с оценкой резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

Пациентам с ГБ группы высокого риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) на первом этапе проведение предоперационной терапии препаратами: #цисплатин** 80 мг/м², дни 1, 29, 57 и 85; #карбоплатин** 500 мг/кг², дни 15, 43 и 71; #доксорубин** 60 мг/м², дни 15, 43 и 71 [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг доза препаратов рассчитывается на массу тела (см. приложение) [33].

Пациентам с ГБ группы высокого риска после адьювантной химиотерапии пациентам рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) выполнение отсроченной радикальной операции, целью которой является полная резекция первичной опухоли [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: отсроченная операция должна быть проведена не позднее 3 недель со дня 85 предоперационной химиотерапии. Тем не менее, при наличии возможности, отсроченная операция может быть проведена после второго введения #карбоплатина**/#доксорубицина** (после дня 43).

Если операция невозможна после дня 85 предоперационной фазы полихимиотерапии, но опухоль продолжает отвечать на химиотерапию, пациенту проводится еще, максимум, два введения карбоплатина/доксорубицина, чередующихся с одним введением #цисплатина**.

Возможность радикальной операции будет оценена в конце данных дополнительных курсов химиотерапии.

Если на день 43 отмечается стабилизация (проведения радикальной операции остается невозможным или сомнительным), необходимо связаться с центром, специализирующимся в области трансплантации печени, с целью получения экспертного мнения и рассмотрения вопроса об ортотопической трансплантации печени.

Пациентам с ГБ группы высокого риска, как только состояние нормализуется после операции показано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) проведение послеоперационной (адьювантной) химиотерапии #карбоплатином** 500 мг/м² на день 1 и 29 (в/в в течение 1 часа); #доксорубицином** 60 мг/м² на день 1 и 29 (в/в, 48-часовая непрерывная инфузия, то есть по 30 мг/м²/сутки в течение двух дней); #цисплатином** 80 мг/м² на день 15 (независимо от гематологических показателей, в/в, 24-часовая непрерывная инфузия) [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела (см. раздел «Приложение») [33].

Завершение терапии целесообразно после проведения суммарно 10 курсов химиотерапии (5 курсов по схеме #карбоплатин**/#доксорубицин** и 5 доз #цисплатина**) в сочетании с радикальным удалением опухоли.

Вне зависимости от времени проведения отсроченной операции все пациенты получают одинаковое количество курсов и, следовательно, одну и ту же общую кумулятивную дозу химиопрепаратов.

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему сохраняется остаточная опухоль и/или повышенный уровень АФП в сыворотке крови, необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии, так как, несмотря на ответ опухоли на проводимую терапию, продолжение той же схемы лекарственной терапии не окажет значительного эффекта.

Постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано обратного. Часто регистрируется немного повышенный уровень АФП (в частности уровень АФП менее 100 нг/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует проводить диагностический поиск (использование методов визуализации) пока не будет найден очаг, соответствующий рецидиву заболевания. В ряде случаев отмечено спонтанно понижается уровня АФП до нормального; причины этого явления до конца не ясны.

При прогрессирующем макроскопическом остаточном заболевании целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

Лечение детей с гепатобластомой группы очень высокого риска

Предоперационная (неoadьювантная) химиотерапия у пациентов группы очень высокого риска

Критерии включения: к группе очень высокого риска относятся дети с гепатобластомой с любой стадией распространённости по системе PRETEXT, при наличии любого из критериев:

- отдаленные метастазы (как правило, легкие);
- ГБ с низким уровнем АФП (<100 нг/мл);
- пациентов со спонтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм. Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого [14].

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-4, включающему дозо-интенсивный режим введения #цисплатина** в сочетании с #доксорубицином** с отсроченной операцией [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: стратегия лечения при ГБ группы очень высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы и выявленные отдаленные метастазы. Кроме того, у части пациентов может потребоваться проведение метастазэктомии.

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия (для всех пациентов)
- Дополнительная предоперационная химиотерапия (для части пациентов)
- Радикальная операция (для всех пациентов)
- Послеоперационная химиотерапия (для части пациентов) [11].

На разных фазах проводится оценка ответа опухоли, резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска **рекомендовано** проведение лечения по программе SIOPEL 4 состоящую из трех БЛОКОВ: А1, А2 и А3, которые проводятся каждые 4 недели (неделя 1, 5 и 9 соответственно) [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: следует отметить, для получения достаточного контроля над опухолью, все пациенты должны получить предоперационную запланированную терапию в полном объеме, даже если опухоль станет резектабельной (возможность полного удаления) до завершения неоадьювантной программной химиотерапии.

Предоперационная (неоадьювантная) химиотерапия – БЛОК А1:

- #цисплатин** в дозе 80 мг/м²/день в дни 1
- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 9, 15
- #доксорубицин**30 мг/м²/день в дни 8,10

При массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (детоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в Узбекистане. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

В случае начала курса ПХТ, его необходимо довести до конца вне зависимости от результатов анализов крови во время курса. Единственной причиной остановки лечения является токсичности 4 степени или угрожающих жизни осложнений.

Предоперационная (неоадьювантная) химиотерапия – БЛОК А2

- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 29, 37, 43;
- #доксорубицин** 30 мг/м²/день в дни 36, 38.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $1 \times 10^9/\text{л}$ и $100 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. Целесообразно отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Предоперационная (неoadьювантная) химиотерапия – БЛОК А3

- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 58, 64;
- #доксорубицин** 30 мг/м²/день в дни 57, 59.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

В блоке А3 изменено количество доз цисплатина и время введения доксорубицина для того, чтобы избежать отсрочки операции в связи с миелотоксичностью этого курса.

Введение #цисплатина** и #доксорубицина** в блоках А1, А2, А3 осуществляется путем 24-часовой инфузии.

Во время предоперационных курсов полихимиотерапии ответ опухоли будет определяться после каждого курса с помощью оценки уровня АФП и визуализационных исследований. Если происходит прогрессирование после инициальной химиотерапии (как минимум БЛОК А1), пациенту следует прекратить лечение в рамках данных протоколом и рассмотреть вопрос об индивидуальной терапии и возможности применения альтернативных методов терапии [11].

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 рекомендовано проведение оценки ответа опухоли и ее резектабельности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: прогрессирование опухоли или метастазов - (терапевтическая неудача) – целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций, целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами НПМЦОГиИ, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 достигнут полный ответ по всем экстрапеченочным проявлениям заболевания, **рекомендовано** выполнение радикальной операции [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после проведения адьювантного лечения БЛОКОВ А1, А2 и А3 полное удаление всех опухолевых очагов невозможно (как правило, сохраняются множественные метастазы в легких и/или имеется неоперабельная опухоль печени), рекомендована дополнительная предоперационная химиотерапия протоколу SIOPEL-4 БЛОК-В по схеме:

#карбоплатин** 500 мг/м² на день 2 и 23 (в/в в течение 1 часа),
#доксорубицин** 25 мг/м²/сутки дни 1, 2, 3 и 22, 23, 24 [11]. (в/в, 24-часовая непрерывная инфузия, суммарная курсовая доза 75 мг/м²),

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у данной группы пациентов, целесообразно консультирование пациента в НПМЦОГиИ, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

В рамках протокола SIOPEL изначально предлагался расчет дозы #карбоплатина** по АUC. Этот метод широко используется во взрослой практике. Однако, для такого расчета необходимо точное значение скорости клубочковой фильтрации, а существующие методы расчета СКФ в детской практике показывают значительные вариации данного показателя [35], в то время как

методика, предложенная в оригинальном протоколе (радиоизотопный метод оценки СКФ по клиренсу этилендиаминтетрауксусной кислоты), в Республики Узбекистан не доступна. Поэтому в настоящее время у детей необходимо использовать фиксированные дозовые режимы с расчетом мг/м².

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в Узбекистане. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

БЛОК-В целесообразно начать, как только у пациента купируются осложнения БЛОК-А3. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции, купированы осложнения проведенного лечения, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) более $1 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Целесообразно отложить начало БЛОКА-В (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты вышеуказанные гематологические показатели, сокращение доз препаратов не целесообразно.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска после завершения химиотерапии блоком В рекомендовано проведение оценки ответа опухоли и ее резектабельности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Исходя из данных оценок, пациенты перейдут к одному из вариантов лечения:

- Полная резекция всех опухолевых очагов - целесообразно выполнение радикальной операции (включая трансплантацию печени);
- Полная резекция всех опухолевых очагов не возможна (нерезектабельная опухоль), целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Прогрессирование опухоли или метастазов - (терапевтическая неудача) – целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в республиканские центры, специализирующиеся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после проведения предоперационной химиотерапии (БЛОК А1, А2 и А3 (для части пациентов БЛОК-В) возможна полная резекция всех опухолевых очагов рекомендовано выполнение отсроченной радикальной операции путем частичной резекции печени или гепатэктомии с трансплантацией печени [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: целью операции является полное удаление опухоли полностью (без микроскопических остатков) путем частичной или полной гепатэктомии. Резекцию опухоли следует проводить сразу после того, как у пациента произойдет восстановление гемопоза и купируются токсические осложнения после последнего курса химиотерапии [11].

Хирургическая тактика лечения пациентов с метастазами в легкие.

Наличие метастазов в легких на момент постановки диагноза не является противопоказанием для частичной резекции печени. Легочные метастазы хорошо реагируют на химиотерапию на фоне терапии может быть достигнут полный эффект или метастазы могут стать резектабельными к концу предоперационной химиотерапии. Удаление резидуальных легочных метастазов с последующей резекцией первичной опухоли, считается допустимым и эффективным способом лечения. Обратите внимание: для трансплантации печени необходимо санация всех экстрапеченочных опухолевых очагов опухоли.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае достижения полного эффекта (подтверждено с помощью КТ органов

грудной полости (КТ ОГК)) – рекомендовано выполнить радикальное удаление первичной опухоли посредством частичной гепатэктомии, либо посредством трансплантации печени [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 в случае нерезектабельности метастазов рекомендовано проведение БЛОКА-В с повторной оценкой возможности резектабельности метастазов [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае резектабельности метастазов рекомендовано удаление легочных метастазов и первичной опухоли. Полное удаление метастазов должно быть подтверждено при помощи соответствующего визуализирующего обследования (КТ ОГК) перед осуществлением резекции первичной опухоли [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае прогрессии целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

При достижении полной ремиссии по метастазам в легких (подтверждено отсутствие очагов в легких по данным КТ ОГК) посредством химиотерапии (БЛОКИ А1, А2, А3) и хирургического удаления метастазов сохраняется вероятность микроскопической остаточной болезни в ткани легких (микрометастазы). Данной когорте пациентов показано проведение БЛОКА-В перед операцией по удалению опухоли печени. Тем не менее, необходимо строго отслеживать объем первичной опухоли, а также уровень сывороточного АФП чтобы избежать прогрессирования заболевания.

Не целесообразно выполнение симультантных (одномоментных, сочетанных торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательств так как, данный подход связан со значительной хирургической травмой, высоким рисками интра- и послеоперационных осложнений. Для пациентов, которым необходима и торакальная, и абдоминальная операции, целесообразно проведение курса химиотерапии между операциями для обеспечения химиотерапевтического контроля за ростом опухоли до тех пор, пока все очаги не будут удалены. Программа может включать как БЛОК-В так и части послеоперационного БЛОКА-С. Число курсов целесообразно подбирать индивидуально в зависимости от необходимого числа оперативных вмешательств, статуса опухоли, времени необходимого для восстановления, времени ожидания операции. Оставшиеся курсы (0-2) должны быть проведены послеоперационно [11].

Послеоперационная (адьювантная) химиотерапия у пациентов группы очень высокого риска

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 достигнут полный ответ по всем экстрапеченочным проявлениям заболевания и выполнено радикальное удаление опухоли, рекомендовано после восстановления состояния после операции проведение послеоперационной (адьювантной) химиотерапии по протоколу SIOPEL-4 БЛОК С препаратами #карбоплатин** 500 мг/м² в день 2, 23, 44 (в/в в течение 1 часа) и #доксорубин** 20 мг/м²/сут в день 1, 2, 22, 23, 43, 44 (в/в, 24- часовая непрерывная инфузия, суммарная курсовая доза 40 мг/ м²) [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: при массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела [33].

Послеоперационную химиотерапию следует начать, как только пациент восстановится после операции. Пациентам, которым выполнена трансплантация печени после БЛОКОВ А1 – А3, также показана послеоперационная химиотерапия, только если нет ярко выраженных хирургических или иммунологических противопоказаний.

В рамках протокола SIOPEL изначально предлагался расчет дозы #карбоплатина** по AUC. Этот метод широко используется во взрослой практике. Однако, для такого расчета необходимо

точное значение скорости клубочковой фильтрации, а существующие методы расчета СКФ в детской практике показывают значительные вариации данного показателя [35], в то время как методика, предложенная в оригинальном протоколе (радиоизотопный метод оценки СКФ по клиренсу этилендиаминтетрауксусной кислоты), в Республики Узбекистан не доступна. Поэтому в настоящее время у детей рекомендуется использовать фиксированные дозовые режимы с расчетом мг/м².

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в Республики Узбекистане. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, которым выполнена радикальная операция после БЛОКОВ А1, А2, А3 и В не рекомендовано проведение послеоперационной терапии, чтобы избежать избыточной токсичности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: пациенты с неполной хирургической резекцией и/или наличием нерезектабельных внепеченочных очагов заболевания требуют рассмотрения индивидуальной терапии, подобная ситуация не является четко стандартизированной и требует обязательно обсуждения со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ [11].

Лечение микроскопической остаточной болезни

- Пациентам с ГБ с микроскопической остаточной болезнью, обнаруженной при гистопатологическом обследовании краев резекции (радикальность операции R1), при отсутствии макроскопического заболевания (подтвержденного данными визуализирующих методов) и при нормальном или снижающемся в динамике уровне АФП, не рекомендуется вносить изменения в схему лечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Кроме того наиболее эффективны при лечении гепатобластом: карбоплатин, доксорубицин, цисплатин, винкристин, иринотекан. Лекарственное лечение проводят в режимы с 365 дней иловетанием указанных химиопрепаратов. Дозы химиотерапии для детей < 365 дней или весом ≤ 12 кг рассчитываются в миллиграммах на килограмм (мг/кг).

В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ применяется адаптированная программа лечения детей CITSG of SIOP 2 (Childhood liver tumor study group of SIOP) высокого риска. Количество курсов химиотерапии зависит от группы риска по COG (4 группы риска).

Режим DDP/DOXO/CARBO

Карбоплатин 100 мг/м² или 18 мг/кг в/в с прегидратацией внутривенная инфузия в течение 1 ч с 1-го по 5-й день.

Доксорубицин 30 мг/м² или 1 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни.

Цисплатин 40 мг/м² или 1,6 мг/кг в/в с прегидратацией внутривенная инфузия в течение 1 ч в 15-й и 16-й дни.

Использование комбинации этих препаратов позволяет достичь успех в неоадьювантном режиме и провести после этого радикальное хирургическое вмешательство.

Возможно проведение режима, включающего в себя 5-фторурацил, винкристин, иринотекан в комбинации с цисплатином.

Цисплатин - 100 мг/м² с прегидратацией внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день.

Винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни.

5-ФУ 600 мг/м² — в/в в 3-й день.

Цисплатин - 100 мг/м² с прегидратацией внутривенная инфузия в течение 1 ч в 1-й день.

Винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни.

Иринотекан - 250 мг/м² в/в в 30-минутной инфузии в 3-й день.

Курсы лечения проводятся с интервалом 3 нед. После первого или второго курса полихимиотерапии проводится хирургическое вмешательство с последующей оценкой лекарственного патоморфоза. При достижении III-IV степеней лечебного патоморфоза

проводится еще 4 аналогичных курса полихимиотерапии. При I-II степенях патоморфоза химиотерапия меняется. Лучевое лечение не используется. При тотальном поражении печени единственным спасительным вариантом лечения может быть только трансплантация печени [54,55,56].

Проведение сопутствующей и сопроводительной терапии

Схемы химиотерапии, разработанные для лечения детей с гепатобластомой, является достаточно интенсивными и включает в себя рекомендации, позволяющие избежать выраженной токсичности и позволяют придерживаться тайминга введения препаратов. Основные принципы проведения химиотерапии:

- Всем детям целесообразно устанавливать центральный венозный доступ.
- При массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.
- Все дети, имеющие дефицит массы тела, должны получать нутритивную поддержку (см. раздел «Нутритивная поддержка»);
- В случае почечной дисфункции первая доза #карбоплатина** должна быть сокращена на 25%.
- В случае кардиотоксичности вопрос о дальнейшем использовании #доксорубицина** необходимо обязательное консультирование в специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ.
- Инфузионная терапия проводится на протяжении проведения ПХТ и в течение 2- 4 дней после ее окончания. Объем должен быть равномерно распределен на 24 часа и составлять 3 л/м²/сутки (110 мл/кг массы тела для пациентов с массой тела менее 10 кг.). При слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния пациента объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.
- При фебрильной нейтропении назначаются антибактериальные лекарственные препараты.
- Следует вести (мониторинг) точные измерения баланса жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, жидкого стула, должна быть восстановлена внутривенно.
- Трансфузионная поддержка должна осуществляться по показаниям, с применением облученных продуктов крови.
- Всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла, назначаются препараты магния исходя из физиологической потребности в магнии, которая составляет 5-15 мг/кг/сутки, в среднем 6-8 мг/кг/сутки перорально. На фоне проведения курса терапии с препаратами платины пероральный прием магния отменяется, проводится инфузионная терапия с добавлением 25% раствора сульфата магния** в дозе 2 ммоль/500 мл инфузионного раствора.
- Пациентам, у которых курс химиотерапии сопровождается осложнением в виде выраженной затянувшейся нейтропении (вне зависимости от того, сопровождается ли она нейтропенической лихорадкой), из-за которого был отложен следующий курс, рекомендовано использование рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] (Г-КСФ) [36].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Г-КСФ вводится подкожно или внутривенно в дозе в соответствии с инструкцией к применению лекарственного препарата. Его следует вводить до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не будет составлять более 500/мм² в течение, по крайней мере, двух дней подряд. Введение Г-КСФ необходимо прекратить за 48 часов начала следующего курса химиотерапии. Тем не менее, рутинное использование Г-КСФ не целесообразно.

- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики пневмоцистной пневмонии с помощью #ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол + Триметоприм]** в дозе 5 мг/кг/сутки (расчет по триметоприму), 3 раза в неделю [37].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [16].

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

- Не рекомендовано пациентам во время или сразу после введения #цисплатина** использование нефротоксичных антибактериальных препаратов группы аминогликозидов (амикацин**, гентамицин**), антибиотиков гликопептидной структуры (ванкомицин**) [38,39].

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

Комментарии: если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго мониторировать.

Нутритивный скрининг и мониторинг

- Всем пациентам, получающим лечение в стационаре, при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц **рекомендуется** проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) **рекомендуется** проведение нутритивной поддержки (НП) [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

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

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

Начинать энтеральное питание истощенным пациентам целесообразно с изокалорической полимерной смеси с последующим переходом на гиперкалорийную (под контролем переносимости). При наличии явлений мальабсорбции следует рассмотреть вопрос о назначении полуэлементарной/олигомерной смеси.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- Всем пациентам, получающим НП, **рекомендуется** нутритивный мониторинг, который может включать антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (биохимическое исследование крови, копрологическое исследование) [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

4) Список литературы

1. Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. 2011. P. 15–26.
2. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. // *Transl. Pediatr.* 2014. Vol. 3, № 4. P. 293–299. 3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1797–1803.
3. Malogolowkin M.H. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience // *Front. Biosci.* 2012. Vol. E4, № 1. P. 1717.
4. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 785–792.
5. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: Lessons learned and future challenges // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 818– 821.
6. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: Past, present, and future strategies // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 809–812.
7. Malogolowkin M.H. et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 24. P. 3301–3306.
8. Ortega J.A. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 14. P. 2665–2675.
9. Zsiros J. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with doseintensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15. P. 2584–2590.
10. Zsiros J. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with highrisk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 9. P. 834–842.
11. Perilongo G. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society,* 2009. Vol. 361, № 17. P. 1662–1670.
12. Aronson D.C. et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. Medknow 82 Publications,* 2014. Vol. 19, № 4. P. 201–207.
13. Towbin A.J. et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology. Springer Verlag,* 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.
14. Roebuck D.J. et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group // *Pediatric Radiology.* 2007. Vol. 37, № 2. P. 123–132.
15. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 р.
16. Nakagawara A. et al. Hepatoblastoma producing both alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. Clinicopathologic analysis of four cases and a review of the literature // *Cancer.* 1985. Vol. 56, № 7. P. 1636–1642.
17. Wu J.-F. et al. Prognostic roles of pathology markers immunoexpression and clinical parameters in Hepatoblastoma // *J. Biomed. Sci. BioMed Central Ltd.,* 2017. Vol. 24, № 1. P. 62.
18. Онкология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медицина, 2014. 1072 р.
19. Waters A.M. et al. A Synopsis of Pediatric Patients With Hepatoblastoma and Wilms Tumor: NSQIP-P 2012-2016 // *J. Surg. Res. Academic Press Inc.,* 2019. Vol. 244. P. 338– 342.

20. Ferrís I Tortajada J. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos // *An. Pediatr. Elsevier Doyma*, 2008. Vol. 68, № 4. P. 377–384.
21. Aricò M. et al. Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children // *Cancer*. 1991. Vol. 68, № 11. P. 2473–2477.
22. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma // *Semin. Diagn. Pathol. W.B. Saunders*, 2017. Vol. 34, № 2. P. 192–200.
23. Haas J.E., Feusner J.H., Finegold M.J. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 12. P. 3130–3134.
24. Fazlollahi L. et al. Malignant rhabdoid tumor, an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma // *Cancers (Basel)*. MDPI AG, 2019. Vol. 11, № 12.
25. Bertolini P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 26, № 10. P. 649–655.
26. Hu H.M. et al. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor // *Chin. Med. J. (Engl)*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2018. Vol. 131, № 12. P. 1450–1456.
27. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer // *Pediatric Clinics of North America*. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1393–1413.
28. Sumazin P. et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups // *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 65, № 1. P. 104– 121.
29. Lawson C.E. et al. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // *J. Genet. Couns.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 26, № 3. P. 586–593.
30. Meyers R.L. et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1016–1022.
31. Meyers R.L. et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 1. P. 122–131.
32. Dall'Igna P. et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 65, № 1.
33. Sunil B.J. et al. Surgical resection for hepatoblastoma—updated survival outcomes // *J. Gastrointest. Cancer*. Humana Press Inc., 2018. Vol. 49, № 4. P. 493–496.
34. Adamson P.C. et al. Fundamental problems with pediatric adaptive dosing of carboplatin using nuclear-medicine-based estimates of renal function // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 66, № 6. P. e27672.
35. Chybicka A. et al. [G-CSF and GM-CSF in treatment of neutropaenia after chemotherapy in children with neoplasms]. // *Med. Wieku Rozwoj.* 2000. Vol. 4, № 1 Suppl 2. P. 121– 129.
36. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.
37. Kooijmans E.C.M. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 3. 84
38. Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 18, № 18. P. 1683–1695.
39. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472– 500.
40. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.

41. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.
42. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. *BMJ*, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
43. Van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
44. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
45. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr. Clin Nutr*, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
46. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
47. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
48. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.
49. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatrics // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p. 85
50. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
51. Yang W. et al. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - A single Centre retrospective study // *BMC Pediatr. BioMed Central Ltd.*, 2019. Vol. 19, № 1.
52. López-Terrada D. et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium // *Modern Pathology*. 2014. Vol. 27, № 3. P. 472–491.
53. Knight K.R. et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, № 4. P. 440–445
54. Zsiros ., Brugieres L, Brock P. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol.* 2013;2.
55. 14(9): 834-42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9. Epub 2013 Jul
56. Semeraro M., Branchereau S., Maibach R. et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome — experience of the International 1.6. *Опухоли печени у детей* 545

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ
(ГЕПАТОБЛАСТОМА) У ДЕТЕЙ»**

Национальный клинический протокол диагностики и лечения злокачественных опухолей печени (гепатобластома)

I. Вводная часть

1) Коды МКБ-10/11:

МКБ-10:		МКБ-11	
C22.2	Гепатобластома	2C12.01	Гепатобластома
	https://classinform.ru/mkb-10/c22.2.htm		cd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1556608523

2) Дата разработки/пересмотра протокола:

2024/2026 год.

3) Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Руководитель рабочей группы – проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор НПМЦ ДОГиКИ РУз.

Авторы:

- 1) Хайитов Фарход Эшбоевич – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 2) Мустафаев Тожиддин Курбонович – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 3) Шукруллаев Анвар Турамурадovich – врач отделения 2-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 4) Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 4) Сайтов Хусан Хамраевич - заведующий отделением детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 5) Салиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 6) Хайитова Анора Тожимуродовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 7) Абдихакимова Матлюба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 8) Валиев Санжар Эргашович – зам.главного врача по амбулаторные службе, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 9) Азимова Эъзога Камолхон кизи- врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.

4) Рецензенты:

1. Эгамбердиев Дилшод Махмудович - к.м.н., врач ординатор отделения гепатобилиарной онкологии РСНПМЦОиР МЗ РУз.
2. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., ассистент кафедры ТГСИ, МЗ РУз.

5) Когда были проведены обсуждения: Ученый Совет был проведен 31 мая 2024 года, заседание рабочей группы №5

б) Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – ангиография
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БСВ – безсобытийная выживаемость
в/в – внутривенное введение
ГБ – гепатобластома
мг/м² – миллиграмм на метр квадратный
МЕ/мл – международных единиц на миллилитр
МЗ РУз – Министерство Здравоохранения Республика Узбекистан
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ПХТ – полихимиотерапия
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография сердца
ЭЭГ – Электроэнцефалография
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
JLTG – Japanes Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)
PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (предоперационное стадирование болезни)
POST-TEXT - (Post-Treatment Extent of Disease). (оценка распространенности опухолевого процесса перед проведением отсроченного хирургического вмешательства)
SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)
ВВ – воротная вена
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЗНО – злокачественное новообразование
КТ – компьютерная томография
ПЭТ-КТ – Позитронная Эмиссионная Томография - Компьютерной Томографией
КУ – контрастное усиление
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЛС - (LLS) - левый латеральный сектор печени
ЛМС - (LMS) - левый медиальный сектор печени
ЛТ – лучевая терапия
НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
НПВ – нижняя полая вена
ОВ – общая выживаемость
ПЗС – (RAP) - правый задний сектор печени
ППС - (RAS) - правый передний сектор печени
ПХТ – полихимиотерапия
РГ – рентгенография
СВ – срединная вена печени
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография
CARBO – карбоплатин**
CDDP – цисплатин**
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
DOXO – доксорубин**

T1- ВИ – режим МРТ
T2– режим МРТ
V3 – прорастание 3-х печеночных вен и/или НПВ
VIBE+КУ – режим МРТ
NSS – органосохраняющая операция
PD – прогрессия заболевания
SD – стабилизация заболевания
л/у – лимфатические узлы
мкг/м² – микрограмм на метр квадратный
НПВ – нижняя полая вена
ПЭП – парентеральное питание

7) Пользователи протокола по данной нозологии; детские онкологи, ВОП, педиатры, радиологи, гастроэнтеролог, гепатолог, врачи скорой медицинской помощи.

8) Категория пациентов в данной нозологии: дети до 22 лет.

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

Класс 1 – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

Класс 2 – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс 3 – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс 4 – польза/эффективность менее убедительны

Класс 5 – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровень убедительности 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.

2. Основная часть.

1) Ведение:

Гепатобластома - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте.

Примечание*: Гепатобластома чаще встречается у лиц с семейным полипозом толстого кишечника и синдромом Beckwith Wiedemann, что указывает на возможные изменения в 5 и 11 хромосомах. Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение мальчиков/девочек составляет от 1,5:1 до 2:1. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

2) Определение:

Гепатобластома (ГБ) – это злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов - гепатобластов. ГБ является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 – 14 лет [1–5].

Показатель заболеваемости ГБ составляет 0,1 – 0,2 случая на 100 тыс. детского населения. На долю ГБ приходится 72% от всех случаев ЗНО печени у детей 0-14 лет, и 85,5% от всех ЗНО печени у детей 0-4 лет. В Узбекистане ежегодно выявляется 10– 15 случаев заболевания ГБ. Проведение проспективных мультицентровых клинических исследований и разработка риск-адаптированных протоколов лечения, позволила значительно улучшить результаты терапии ГБ. ОВ у пациентов с локализованными формами заболевания приближается к 90%, при этом значительная часть больных требует проведения монотерапии #цисплатином**. ОВ пациентов с метастатической формой ГБ увеличилась с 27% в ранних исследованиях в 1990-х годах до 79% в исследовании SIOPEL-4. Эти улучшения были достигнуты благодаря сочетанию достижений в области хирургии печени, включая доступность ортотопической трансплантации печени, с внедрением режимов интенсивной ПХТ на основе #цисплатина** [1,6–12].

3) Классификация:

Типы гепатобластомы:

Современная стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии группы SIOPEL выглядит следующим образом [13]:

Гепатобластома группы стандартного риска локализованные опухоли (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как:

низкий уровень АФП (<100 нг/мл) вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2 распространение за пределы капсулы печени разрыв опухоли отдаленные метастазы.

Гепатобластома группы высокого риска – локализованные опухоли, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в данную группу попадают пациенты с распространенным поражением печени - PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

Гепатобластома группы очень высокого риска – опухоли при наличии любого из критериев:

отдаленные метастазы (как правило, легкие) ГБ с низким уровнем АФП (<100 нг/мл) пациенты со спонтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм [14].

Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого.

Низкий уровень АФП - всем пациентам с низким уровнем АФП (<100 нг/мл) показано проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного)

материала с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени [15].

Гепатобластома представляет собой эмбриональную опухоль, содержащую эпителиальную паренхиму печени и/или мезенхимальные компоненты (эпителиальные типы и смешанные эпителиальные и мезенхимальные типы). Согласно классификации эпителиальных компонентов существует 4 основных гистологических подтипа, где 2 смешанных подтипа определяются наличием или отсутствием тератоидных характеристик. Эпителиальные подтипы часто смешаны, но в каждом из них могут содержаться опухолевые клетки.

I – Эпителиальная морфология, подтипы:

A – Фетальный – Опухолевые клетки меньше гепатоцитов в прилегающей части печени, имеют низкий ядерно-цитоплазматический коэффициент, минимальный ядерный плеоморфизм и маленькие ядрышки. Митозы обнаруживаются редко. Фетальные клетки образуют узкие клеточные столбики, которые часто содержат каналцы и определенные синусоиды или мозаичные пласты. Фетальные клетки могут содержать избыточный липид или гликоген или иметь гранулярную эозинофильную или амфотильную цитоплазму. Если 100% опухоли состоит из этого типа эпителиальных клеток, используется термин «фетальная гистология». Могут обнаруживаться центральные, подобные венам, сосуды, но желчные протоки не являются характерным признаком фетальной гепатобластомы.

B – Эмбриональный – опухолевые клетки имеют более высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент и скудную базофильную цитоплазму в отличие от цитоплазмы при фетальной гепатобластоме. Ядра клетки имеют более грубый хроматин и четко выраженные ядрышки. Митозы обнаруживаются часто. Эмбриональные клетки встречаются в пластах или трабекулах различной толщины. Иногда они теряют когезивность и все особенности строения эпителия. Они могут формировать дольки, трубочки или псевдорозетки, напоминая зачаточные протоки печени 6-недельного эмбриона.

C – Макротрабекулярные – термин, который означает повторяющееся расположение фетальных и/или эмбриональных опухолевых клеток в клеточных столбиках или пластинах. Размер опухолевых клеток может превышать размер здоровых клеток печени и может напоминать злокачественные клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

D – Мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома – ранее была определена как анапластическая гепатобластома. Состоит из пластов свободно связанных, почти монотипических клеток со скудной цитоплазмой и высокой скоростью митоза. Опухолевые клетки в основном круглые или овальные, но в некоторых участках они могут быть веретенообразными.

В гепатобластоме, состоящей полностью из мелких недифференцированных клеток, также могут встречаться мелкие клетки слабой дифференциации в незначительных количествах, как второстепенные элементы в других подтипах гепатобластомы («фокальная анаплазия»).

II – Смешанная эпителиальная и мезенхимальная морфология, подтипы:

A – смешанный рисунок/картина без тератоидных черт – гепатобластома характеризуется комбинацией фетальных и эмбриональных эпителиальных структур, смешанных с незрелыми мезенхимальными компонентами. Остеоидподобная ткань является общей характерной чертой этих опухолей.

B – смешанный рисунок с тератоидными чертами, которая относится к гепатобластоме, содержащей в дополнение к эпителиальным и незрелым мезенхимальным компонентам различные комбинации чужеродных тканей, таких как хрящи, скелетные мышцы, клетки желудочно-кишечного типа и плоские клетки эпителия и клетки, вырабатывающие меланин.

III – Гепатобластома без дополнительных особенностей:

Эта категория включает редкие формы гепатобластомы, которые вследствие их нетипичной гистологической картины не могут быть отнесены к одному из стандартных подтипов.

Известен один гистологический подтип **гепатоцеллюлярной карциномы**— фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома. Данный вариант характеризуется наличием глубоко эозинофильных гепатоцитов, окруженных избыточным количеством фиброзной стромы, которая разделяет эпителиальные клетки на узелки. У взрослых эта форма гепатоцеллюлярной карциномы обычно высоко «резектабельна» и прогноз лучше, чем при других типах опухолей. Хотя данный вид гепатоцеллюлярной карциномы и встречается у детей, однако в детском возрасте о благоприятном прогнозе говорить, к сожалению, не приходится.

Примечание*: Хирургическая анатомия печени - анатомически и функционально правая и левая части печени отделены (так называемые правая и левая половины печени). Каждая часть разделена на два сектора. Левая половина печени состоит из левого латерального сектора (сегменты Куино 2 и 3) и левого медиального сектора (сегменты Куино 4 и левая часть 1). Правая половина печени – из правого заднего сектора (сегменты Куино 6 и 7) и правого медиального сектора (сегменты Куино 5 и 8, а также правая часть 1)

Стадирование.

Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: европейская дохирургическая — PRETEXT и североамериканская постхирургическая - POSTTEXT (Таблица 1). Изначально эти системы были разработаны для гепатобластомы, затем стали применяться также и при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени. Критерии POSTTEXT аналогичны системе PRETEXT.

До- и постхирургическое стадирование:

Стадии	Дохирургическая (PRETEXT)	Постхирургическая
I	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли	Нет метастазов, опухоль полностью удалена
II	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)
III	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли.	Нет отдаленных метастазов; неректабельна или резецирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы.
IV	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени

Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. (табл.2) в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое врастание в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов. Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время применяется не только в протоколах SIOP (International Society of Pediatric Oncology), COG (Children's Oncology Group) и JLTG (Japanes Liver Tumor Group).

Категории по PRETEXT - поражение секторов печени.

- ✓ **PRETEXT I** один сектор поражен; три смежных сектора не поражены опухолью;
- ✓ **PRETEXT II** два сектора поражены; два смежных сектора не поражены;
- ✓ **PRETEXT III** три сектора или два несмежных сектора поражены; один или два несмежных сектора поражены;
- ✓ **PRETEXT IV** сектора, не пораженные опухолью, отсутствуют; все четыре сектора поражены.

Определение распространения опухоли до лечения [A1]

- ✓ R – право;
- ✓ L – лево;
- ✓ V= Полая вена и/или главные венозные ветви (Кавальные соединения);
- ✓ P= Воротная вена и/или главные венозные ветви (Прикорневая);
- ✓ E= Внепечёночное, за исключением внепечёночных V и P (редкие);
- ✓ M= Отдаленные метастазы (в большинстве случаев в легкие).

Дополнительные критерии PRETEXT (2005):

Категория	Критерии
C (хвостатая доля)	C1 – есть поражение; C0 – нет поражения
E (внепеченочная интраабдоминальное)	E0 – нет поражения; E1 вращение в органы или диафрагму; E2 – перитонеальные узлы поражение; Добавляется «а», есть асцит (например: Ea)
F (фокальность)	F0 – солитарная опухоль; F1 – 2 и более опухоли
H (разрыв или внутрибрюшное кровотечение)	H1 – внутрибрюшное кровотечение (разрыв опухоли); H0 – нет кровотечения (нет разрыва)
M (отдаленные метастазы)	M0 – нет метастазов; M1 – любые метастазы (исключение E и N); Добавляется «а» для определения локализации мишени
N (поражение лимфоузлов)	N0 – нет метастазов; N1 – только абдоминальные; N2 – внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
P (вовлечение воротной вены)	P0- нет вовлеченности; P1- только правая или левая ветви; P2 – основной ствол; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, P1a)
V нижняя полая вена и/или печеночные вены)	V0 – нет вовлеченности; V1 – вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения; V2 – вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения; V3 – вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, V3a)

Критерии стратификации пациентов на группы риска в протоколе COG:

Очень низкий риск:

- ✓ фетальный вариант PRETEXT I;
- ✓ уровень АФП > 100 нг/мл.

Низкий риск:

- ✓ уровень АФП > 100 нг/мл;

- ✓ опухоли PRETEXT I и II;
- ✓ без мелкоклеточного недифференцированного варианта гепатобластомы (фетальный тип).

Промежуточный риск:

- ✓ нерезектабельная или сомнительно резектабельная опухоль (PRETEXT III);
- ✓ резектабельная опухоль (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом;
- ✓ нет метастазов;
- ✓ АФП > 100 нг/мл.

Высокий риск:

- ✓ все пациенты с метастазами гепатобластомы;
- ✓ все пациенты с уровнем АФП < 100 нг/мл вне зависимости от PRETEXT;
- ✓ все пациенты с PRETEXT IV.

Таким образом, определенная группа опухоли будет выражена с учётом:

- ✓ Категории PRETEXT: I – IV
- ✓ Распространение: V, P, E и M.
- ✓ Объем: «Объем» будет рассчитываться как фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров:
 $V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523.$

Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения.

- 1). Цель проведения процедуры/вмешательства: оперативный этап в объеме частичной или полной гепатобластома в зависимости от распространенности процесса является стандартном при опухоли гепатобластоме. Основной целью является радикальность хирургического вмешательства
- 2). Противопоказания к процедуре/вмешательству: нерезектабельность опухолевого процесса печени по данным визуальной диагностики, генерализованные поражения органов и систем в связи с метастатическими поражениями и тяжёлое общее состояние.
- 3) Показания к процедуре или вмешательству; резектабельность опухолевого процесса печени по данным визуальной диагностики, отсутствие генерализованного поражения организма.
- 4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство;

Специалист	Показание
Детской онколог	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием печен, осложнения на фоне лечения.
Детской химиотерапевт	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием печен, осложнения на фоне лечения.
Детской гематолог	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием печен, осложнения на фоне лечения.
Детской хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии

Десткой гепатолог	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием печен, осложнения на фоне лечения.
Врач УЗИ	оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием печен, осложнения на фоне лечения.
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии

Консультация узких специалистов по показаниям.

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 осложнения во время химиотерапии.
хирург	Определение развитие сопутствующей острой хирургической патологии
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
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;
инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитии 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.	

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству (отдельно перечислить: основные (обязательные) и дополнительные обследования, интерпретация результатов обследований);

Жалобы и анамнез: Жалобы на увеличение объема живота, уплотнение и боли в правом подреберье, потерю аппетита, тошноту, недомогание, повышение температуры, рвоту, желтушность кожных покровов, снижение массы тела.

Физикальное обследование: осмотр с измерением роста-весовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценка органной недостаточности. У детей с большими опухолями печени можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки.

Лабораторные исследования:

- ✓ определение в сыворотке крови эмбрионального альфа-фетопротеина;
- ✓ общий анализ крови развернутый – для ГБ характерно проявляться анемией, лейкоцитозом, повышением СОЭ, тромбоцитозом;
- ✓ коагулограмма – ПТИ, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, толерантность плазмы к гепарину, фибриноген при заболеваниях печени.
- ✓ биохимический анализ крови (печеночные пробы, азотистые шлаки, ЛДГ, щелочная фосфатаза, амилаза) – при ГБ повышенным содержанием печеночных ферментов (трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), холестерина
- ✓ ИФА на гепатиты В, С – с целью диффдиагностика для исключения вирусных гепатитов.

Инструментальные исследования:

- ✓ УЗИ органов брюшной полости и почек - выявляет расположение опухоли, степень ее распространения, количество узлов, поражение печеночных сосудов и нижней полой вены.
- ✓ R-графия грудной клетки в 2-х проекциях – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- ✓ МРТ/КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения с контрастным усилением, при наличии показаний. При этом объём первичного очага рассчитывается по формуле:

$$V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523.$$

Перечень основных диагностических мероприятий:

- ✓ ОАК – снижение гемоглобина, тромбоцитоз, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ;
- ✓ биохимический анализ крови – повышение печеночных показателей, уровни азотистых шлаков, снижение электролитов, общего белка, повышение уровней ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ;

- ✓ АФП в крови – отмечается резкое увеличение уровня АФП, так же необходимо для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа, еженедельно для динамического контроля на фоне проведенного лечения;
- ✓ УЗИ брюшной полости, малого таза для определения распространенности процесса и объема образования в печени
- ✓ КТ или МРТ органов брюшной полости, малого таза с контрастным усилением; для определения распространенности процесса и объема образования, так же для стадирования PRETEXT
- ✓ КТ грудной клетки – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли. (так же на фоне терапии).
- ✓ ЭКГ – оценка сердечной деятельности перед каждым курсом химиотерапии, предоперационный период, в конце лечения, в дальнейшем по показаниям;
- ✓ доплерография – оценка состояния сосудов печени;
- ✓ консультация невропатолога (неврологический статус) – подбор адъювантной анальгезии при болевом синдроме, при развитии нейропатии на фоне химиотерапии;
- ✓ консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста – по показаниям;
- ✓ цитологическое исследование образования – с целью верификации морфологической формы ГБ;
- ✓ гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием - с целью верификации морфологической формы ГБ

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ✓ клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- ✓ определение группы крови и резус-фактора
- ✓ общий анализ мочи – контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- ✓ РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная) - дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- ✓ РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС;
- ✓ развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- ✓ миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- ✓ копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов;
- ✓ нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии;
- ✓ ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ на фоне проведенной ПХТ, для дальнейшей коррекции в терапии;
- ✓ определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- ✓ коагулограмма (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения;
- ✓ иммунограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- ✓ УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- ✓ аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- ✓ ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса;
- ✓ рентгенография органов грудной клетки (в одной/двух проекциях) – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;

- ✓ КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ;
- ✓ ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит;
- ✓ бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- ✓ бактериологические исследования (крови; мазка из зева, носа; мочи, кала, посев раны) – при инфекционных осложнениях;
- ✓ ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- ✓ исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- ✓ бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- ✓ хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- ✓ цитогенетическое исследование – на хромосомные aberrации; по показаниям – другие методы исследования.

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

Дифференциальной диагностики.

Требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства (требования к соблюдению мер безопасности, санитарно-противоэпидемическому режиму), требования к оснащению, расходным материалам, медикаментам;

Тактика лечения: комплексная программа лечения пациентов, которая включает в себя хирургическое, лекарственное и лучевое лечение (**выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания, морфологического варианта опухоли (группа риска), возраста пациента**).

А) 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 №5, стол №1Б, стол №5П.

Б) Медикаментозное лечение (химиотерапевтическое лечение): предоперационная курса ПХТ при локализованных стадиях заболевания следующие препаратами: доксорубин, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид;

Адьювантное ПХТ проводится следующие препаратами: доксорубин, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид.

Для сопроводительное терапии используются следующие препараты: преднизолон, дексаметазон, онденсетрон, омепразол, фильгратим, аллапуринол, месна, альбумин, антибиотике, инфузионные препараты...

Препараты (действующие вещества), применяющиеся при лечении (смотри таблицу, №1, №2)

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕНИЕ.

Требования к подготовке пациента (описание процесса подготовки пациента к проведению процедуры или вмешательство), а также непосредственная методика проведения процедуры (вмешательства);

Обследование брюшной полости.

1. 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 операбельный) 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 – гепатобластоми – 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 оба доле локализацию опухоли. В других случаях данное обследование не даст больше информации, чем высококачественные снимки. Оперирующий хирург должен определить необходимость его проведения в отдельных случаях.

Хирургическое вмешательство. Рекомендуется выполнение радикальной операции с одномоментным удалением всей ткани опухоли.

Комментарии: *Исходя из данных оценок, пациенты перейдут к одному из вариантов лечения:*

- Полная резекция всех опухолевых очагов - целесообразно выполнение радикальной операции (включая трансплантацию печени);
- Полная резекция всех опухолевых очагов не возможна (нерезектабельная опухоль), целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Прогрессирование опухоли или метастазов - (терапевтическая неудача) – целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после проведения предоперационной химиотерапии (БЛОК А1, А2 и А3 (для части пациентов БЛОК-В)) возможна полная резекция всех опухолевых очагов рекомендовано выполнение отсроченной радикальной операции путем частичной резекции печени или гепатэктомии с трансплантацией печени [11].

Комментарии: *целью операции является полное удаление опухоли полностью (без микроскопических остатков) путем частичной или полной гепатэктомии. Резекцию опухоли следует проводить сразу после того, как у пациента произойдет восстановление гемопоза и купируются токсические осложнения после последнего курса химиотерапии [11].*

Хирургическая тактика лечения пациентов с метастазами в легкие.

Наличие метастазов в легких на момент постановки диагноза не является противопоказанием для частичной резекции печени. Легочные метастазы хорошо реагируют на химиотерапию на фоне терапии может быть достигнут полный эффект или метастазы могут стать резектабельными к концу предоперационной химиотерапии. Удаление резидуальных легочных метастазов с последующей резекцией первичной опухоли, считается допустимым и эффективным

способом лечения. Обратите внимание: для трансплантации печени необходимо санация всех экстрапеченочных опухолевых очагов опухоли.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае достижения полного эффекта (подтверждено с помощью КТ органов грудной полости (КТ ОГК)) – рекомендовано выполнить радикальное удаление первичной опухоли посредством частичной гепатэктомии, либо посредством трансплантации печени [11].
- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 в случае нерезектабельности метастазов рекомендовано проведение БЛОКА-В с повторной оценкой возможности резектабельности метастазов [11].
- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае резектабельности метастазов рекомендовано удаление легочных метастазов и первичной опухоли. Полное удаление метастазов должно быть подтверждено при помощи соответствующего визуализирующего обследования (КТ ОГК) перед осуществлением резекции первичной опухоли [11].

Комментарии: пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае прогрессии целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

При достижении полной ремиссии по метастазам в легких (подтверждено отсутствие очагов в легких по данным КТ ОГК) посредством химиотерапии (БЛОКИ А1, А2, А3) и хирургического удаления метастазов сохраняется вероятность микроскопической остаточной болезни в ткани легких (микрочелюстактазы). Данной когорте пациентов показано проведение БЛОКА-В перед операцией по удалению опухоли печени. Тем не менее, необходимо строго отслеживать объем первичной опухоли, а также уровень сывороточного АФП чтобы избежать прогрессирования заболевания.

Не целесообразно выполнение симультанных (одномоментных, сочетанных торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательств так как, данный подход связан со значительной хирургической травмой, высоким рисками интра- и послеоперационных осложнений. Для пациентов, которым необходима и торакальная, и абдоминальная операции, целесообразно проведение курса химиотерапии между операциями для обеспечения химиотерапевтического контроля за ростом опухоли до тех пор, пока все очаги не будут удалены. Программа может включать как БЛОК-В так и части послеоперационного БЛОКА-С. Число курсов целесообразно подбирать индивидуально в зависимости от необходимого числа оперативных вмешательств, статуса опухоли, времени необходимого для восстановления, времени ожидания операции. Оставшиеся курсы (0-2) должны быть проведены послеоперационно [11].

Послеоперационная (адьювантная) химиотерапия у пациентов группы очень высокого риска

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 достигнут полный ответ по всем экстрапеченочным проявлениям заболевания и выполнено радикальное удаление опухоли, рекомендовано после восстановления состояния после операции проведение послеоперационной (адьювантной) химиотерапии по протоколу SIOPEL-4 БЛОК С препаратами #карбоплатин** 500 мг/м² в день 2, 23, 44 (в/в в течение 1 часа) и #доксорубин** 20 мг/м²/сут в день 1, 2, 22, 23, 43, 44 (в/в, 24- часовая непрерывная инфузия, суммарная курсовая доза 40 мг/ м²) [10,11].

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела [33].

Послеоперационную химиотерапию следует начать, как только пациент восстановится после операции. Пациентам, которым выполнена трансплантация печени после БЛОКОВ А1 – А3, также показана послеоперационная химиотерапия, только если нет ярко выраженных хирургических или иммунологических противопоказаний.

В рамках протокола SIOPEL изначально предлагался расчет дозы #карбоплатина** по AUC. Этот метод широко используется во взрослой практике. Однако, для такого расчета необходимо точное значение скорости клубочковой фильтрации, а существующие методы расчета СКФ в детской практике показывают значительные вариации данного показателя [35], в то время как

методика, предложенная в оригинальном протоколе (радиоизотопный метод оценки СКФ по клиренсу этилендиаминтетрауксусной кислоты), в России не доступна. Поэтому в настоящее время у детей рекомендуется использовать фиксированные дозовые режимы с расчетом мг/м².

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в Республики Узбекистане. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, которым выполнена радикальная операция после БЛОКОВ А1, А2, А3 и В не рекомендовано проведение послеоперационной терапии, чтобы избежать избыточной токсичности [11].

Комментарии: пациенты с неполной хирургической резекцией и/или наличием нерезектабельных внепеченочных очагов заболевания требуют рассмотрения индивидуальной терапии, подобная ситуация не является четко стандартизированной и требует обязательно обсуждения со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ [11].

Лечение микроскопической остаточной болезни.

- Пациентам с ГБ с микроскопической остаточной болезнью, обнаруженной при гистопатологическом обследовании краев резекции (радикальность операции R1), при отсутствии макроскопического заболевания (подтвержденного данными визуализирующих методов) и при нормальном или снижающемся в динамике уровне АФП, не рекомендуется вносить изменения в схему лечения [11].

Проведение сопутствующей и сопроводительной терапии.

Схемы химиотерапии, разработанные для лечения детей с гепатобластомой, является достаточно интенсивными и включает в себя рекомендации, позволяющие избежать выраженной токсичности и позволяют придерживаться тайминга введения препаратов. Основные принципы проведения химиотерапии:

- Всем детям целесообразно устанавливать центральный венозный доступ.
- При массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.
- Все дети, имеющие дефицит массы тела, должны получать нутритивную поддержку (см. раздел «Нутритивная поддержка»);
- В случае почечной дисфункции первая доза #карбоплатина** должна быть сокращена на 25%.
- В случае кардиотоксичности вопрос о дальнейшем использовании #доксорубицина** необходимо обязательное консультирование в специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ.
- Инфузионная терапия проводится на протяжении проведения ПХТ и в течение 2- 4 дней после ее окончания. Объем должен быть равномерно распределен на 24 часа и составлять 3 л/м²/сутки (110 мл/кг массы тела для пациентов с массой тела менее 10 кг.). При слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния пациента объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.
- При фебрильной нейтропении назначаются антибактериальные лекарственные препараты.
- Следует вести (мониторинг) точные измерения баланса жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, жидкого стула, должна быть восстановлена внутривенно.
- Трансфузионная поддержка должна осуществляться по показаниям, с применением облученных продуктов крови.
- Всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла, назначаются препараты магния исходя из физиологической потребности в магнии, которая составляет 5-15 мг/кг/сутки, в среднем 6-8 мг/кг/сутки перорально. На фоне проведения курса терапии с препаратами платины пероральный прием магния отменяется,

*проводится инфузионная терапия с добавлением 25% раствора сульфата магния** в дозе 2 ммоль/500 мл инфузионного раствора.*

- Пациентам, у которых курс химиотерапии сопровождается осложнением в виде выраженной затянувшейся нейтропении (вне зависимости от того, сопровождается ли она нейтропенической лихорадкой), из-за которого был отложен следующий курс, рекомендовано использование рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] (Г-КСФ) [36].

Комментарии: Г-КСФ вводится подкожно или внутривенно в дозе в соответствии с инструкцией к применению лекарственного препарата. Его следует вводить до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не будет составлять более 500/мм² в течение, по крайней мере, двух дней подряд. Введение Г-КСФ необходимо прекратить за 48 часов начала следующего курса химиотерапии. Тем не менее, рутинное использование Г-КСФ не целесообразно.

- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики пневмоцистной пневмонии с помощью #ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол + Триметоприм]** в дозе 5 мг/кг/сутки (расчет по триметоприму), 3 раза в неделю [37].
- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [16].
- Не рекомендовано пациентам во время или сразу после введения #цисплатина** использование нефротоксичных антибактериальных препаратов группы аминогликозидов (амикацин**, гентамицин**), антибиотиков гликопептидной структуры (ванкомицин**) [38,39].

Комментарии: если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго мониторировать.

Нутритивный скрининг и мониторинг.

- Всем пациентам, получающим лечение в стационаре, при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц **рекомендуется** проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

- Пациентам с выявленными нутритивными нарушениями при поверхностном скрининге с помощью специальных шкал, либо в результате антропометрии **рекомендуется** более детальное обследование нутритивного статуса: анализ питания, оценка тканевого состава тела, оценка лабораторных показателей, а также детальный физикальный осмотр на предмет выявления нутритивно-метаболических нарушений и их предикторов [47].
- Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) **рекомендуется** проведение нутритивной поддержки (НП) [40,48].

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

Расчет тотального расхода энергии (ТРЭ) проводится по формуле: $ТРЭ = ЭОО \times КК$, где ЭОО – энергия основного обмена, КК – конверсионный коэффициент. Золотым стандартом для

определения ЭОО является непрямая калориметрия. При невозможности проведения непрямой калориметрии, ЭОО возможно вычислять по формуле (например, Schofield) [49]. Во избежание гипералиментации на начальных этапах нутритивной поддержки детям с хронической белково-энергетической недостаточностью и/или с предполагаемым дефицитом поступления нутриентов 3 и более месяцев подряд в анамнезе для вычисления ТРЭ используется $KK=0,85-1,4$. Точный объем нутритивного вмешательства определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации.

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

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

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

Начинать энтеральное питание истощенным пациентам целесообразно с изокалорической полимерной смеси с последующим переходом на гиперкалорийную (под контролем переносимости). При наличии явлений мальабсорбции следует рассмотреть вопрос о назначении полуэлементной/олигомерной смеси.

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

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

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

- Всем пациентам, получающим НП, **рекомендуется** нутритивный мониторинг, который может включать антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (биохимическое исследование крови, копрологическое исследование) [40,48].

4) Список литературы

1. Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. 2011. P. 15–26.
2. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. // *Transl. Pediatr.* 2014. Vol. 3, № 4. P. 293–299. 3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1797–1803.
3. Malogolowkin M.H. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience // *Front. Biosci.* 2012. Vol. E4, № 1. P. 1717.
4. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 785–792.
5. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: Lessons learned and future challenges // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 818– 821.
6. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: Past, present, and future strategies // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 809–812.
7. Malogolowkin M.H. et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 24. P. 3301–3306.
8. Ortega J.A. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 14. P. 2665–2675.
9. Zsiros J. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with doseintensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15. P. 2584–2590.
10. Zsiros J. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with highrisk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 9. P. 834–842.
11. Perilongo G. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society,* 2009. Vol. 361, № 17. P. 1662–1670.
12. Aronson D.C. et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. Medknow 82 Publications,* 2014. Vol. 19, № 4. P. 201–207.
13. Towbin A.J. et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology. Springer Verlag,* 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.
14. Roebuck D.J. et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group // *Pediatric Radiology.* 2007. Vol. 37, № 2. P. 123–132.
15. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 р.
16. Nakagawara A. et al. Hepatoblastoma producing both alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. Clinicopathologic analysis of four cases and a review of the literature // *Cancer.* 1985. Vol. 56, № 7. P. 1636–1642.
17. Wu J.-F. et al. Prognostic roles of pathology markers immunoexpression and clinical parameters in Hepatoblastoma // *J. Biomed. Sci. BioMed Central Ltd.,* 2017. Vol. 24, № 1. P. 62.
18. Онкология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медицина, 2014. 1072 р.
19. Waters A.M. et al. A Synopsis of Pediatric Patients With Hepatoblastoma and Wilms Tumor: NSQIP-P 2012-2016 // *J. Surg. Res. Academic Press Inc.,* 2019. Vol. 244. P. 338– 342.

20. Ferrís I Tortajada J. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos // *An. Pediatr. Elsevier Doyma*, 2008. Vol. 68, № 4. P. 377–384.
21. Aricò M. et al. Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children // *Cancer*. 1991. Vol. 68, № 11. P. 2473–2477.
22. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma // *Semin. Diagn. Pathol. W.B. Saunders*, 2017. Vol. 34, № 2. P. 192–200.
23. Haas J.E., Feusner J.H., Finegold M.J. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 12. P. 3130–3134.
24. Fazlollahi L. et al. Malignant rhabdoid tumor, an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma // *Cancers (Basel)*. MDPI AG, 2019. Vol. 11, № 12.
25. Bertolini P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 26, № 10. P. 649–655.
26. Hu H.M. et al. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor // *Chin. Med. J. (Engl)*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2018. Vol. 131, № 12. P. 1450–1456.
27. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer // *Pediatric Clinics of North America*. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1393–1413.
28. Sumazin P. et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups // *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 65, № 1. P. 104– 121.
29. Lawson C.E. et al. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // *J. Genet. Couns.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 26, № 3. P. 586–593.
30. Meyers R.L. et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1016–1022.
31. Meyers R.L. et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 1. P. 122–131.
32. Dall'Igna P. et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 65, № 1.
33. Sunil B.J. et al. Surgical resection for hepatoblastoma—updated survival outcomes // *J. Gastrointest. Cancer*. Humana Press Inc., 2018. Vol. 49, № 4. P. 493–496.
34. Adamson P.C. et al. Fundamental problems with pediatric adaptive dosing of carboplatin using nuclear-medicine-based estimates of renal function // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 66, № 6. P. e27672.
35. Chybicka A. et al. [G-CSF and GM-CSF in treatment of neutropaenia after chemotherapy in children with neoplasms]. // *Med. Wieku Rozwoj.* 2000. Vol. 4, № 1 Suppl 2. P. 121– 129.
36. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.
37. Kooijmans E.C.M. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 3. 84
38. Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 18, № 18. P. 1683–1695.
39. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472– 500.
40. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.

41. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.
42. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. *BMJ*, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
43. Van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
44. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
45. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr. Clin Nutr*, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
46. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
47. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
48. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.
49. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p. 85
50. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
51. Yang W. et al. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - A single Centre retrospective study // *BMC Pediatr. BioMed Central Ltd.*, 2019. Vol. 19, № 1.
52. López-Terrada D. et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium // *Modern Pathology*. 2014. Vol. 27, № 3. P. 472–491.
53. Knight K.R. et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, № 4. P. 440–445

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО
НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОБЛАСТОМА) У ДЕТЕЙ»**

Национальный клинический протокол диагностики и лечения злокачественных опухолей печени (гепатобластома)

1. Вводная часть

1) Коды МКБ-10/11:

МКБ-10:		МКБ-11	
C22.2	Гепатобластома	2C12.01	Гепатобластома
	https://classinform.ru/mkb-10/c22.2.htm		cd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1556608523

2) Дата разработки/пересмотра протокола:

2024/2026 год.

3) Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Руководитель рабочей группы – проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор НПМЦ ДОГиКИ РУз.

Авторы:

- 1) Хайитов Фарход Эшбоевич – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 2) Мустафаев Тожиддин Курбонович – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 3) Шукруллаев Анвар Турамурадович – врач отделения 2-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 4) Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 4) Сайтов Хусан Хамраевич - заведующий отделением детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 5) Салиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 6) Хайитова Анора Тожимуродовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 7) Абдихакимова Матлюба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 8) Валиев Санжар Эргашович – зам.главного врача по амбулаторные службе, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 9) Азимова Эъзога Камолхон кизи- врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.

4) Рецензенты:

1. Эгамбердиев Дилшод Махмудович - к.м.н., врач ординатор отделения гепатобилиарной онкологии РСНПМЦОиР МЗ РУз.
2. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., ассистент кафедры ТГСИ, МЗ РУз.

5) Когда были проведены обсуждения: Ученый Совет был проведен 31 мая 2024 года, заседание рабочей группы №5

б) Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – ангиография
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БСВ – безсобытийная выживаемость
в/в – внутривенное введение
ГБ – гепатобластома
мг/м² – миллиграмм на метр квадратный
МЕ/мл – международных единиц на миллилитр
МЗ РУз – Министерство Здравоохранения Республика Узбекистан
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ПХТ – полихимиотерапия
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография сердца
ЭЭГ – Электроэнцефалография
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
JLTG – Japanes Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)
PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (предоперационное стадирование болезни)
POST-TEXT - (Post-Treatment Extent of Disease). (оценка распространенности опухолевого процесса перед проведением отсроченного хирургического вмешательства)
SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)
ВВ – воротная вена
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЗНО – злокачественное новообразование
КТ – компьютерная томография
ПЭТ-КТ – Позитронная Эмиссионная Томография - Компьютерной Томографией
КУ – контрастное усиление
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЛС - (LLS) - левый латеральный сектор печени
ЛМС - (LMS) - левый медиальный сектор печени
ЛТ – лучевая терапия
НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
НПВ – нижняя полая вена
ОВ – общая выживаемость
ПЗС – (RAP) - правый задний сектор печени
ППС - (RAS) - правый передний сектор печени
ПХТ – полихимиотерапия
РГ – рентгенография
СВ – срединная вена печени
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография
CARBO – карбоплатин**
CDDP – цисплатин**
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
DOXO – доксорубин**

T1- ВИ – режим МРТ
T2– режим МРТ
V3 – прорастание 3-х печеночных вен и/или НПВ
VIBE+КУ – режим МРТ
NSS – органосохраняющая операция
PD – прогрессия заболевания
SD – стабилизация заболевания
л/у – лимфатические узлы
мкг/м² – микрограмм на метр квадратный
НПВ – нижняя полая вена
ПЭП – парентеральное питание

7) Пользователи протокола по данной нозологии; детские онкологи, ВОП, педиатры, радиологи, гастроэнтеролог, гепатолог, врачи скорой медицинской помощи.

8) Категория пациентов в данной нозологии: дети до 22 лет.

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

Класс 1 – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

Класс 2 – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс 3 – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс 4 – польза/эффективность менее убедительны

Класс 5 – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровень убедительности 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.

2. Основная часть.

1) Ведение:

Гепатобластома - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте.

Примечание*: Гепатобластома чаще встречается у лиц с семейным полипозом толстого кишечника и синдромом Beckwith Wiedemann, что указывает на возможные изменения в 5 и 11 хромосомах. Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение мальчиков/девочек составляет от 1,5:1 до 2:1. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

2) Определение:

Профилактика нефробластомы - <https://nodgo.org/sites/default/files>, <https://nodgo.org>

Учитывая тот факт, что опухоль печени (гепатобластома) является типично детской, главный вопрос любого родителя – можно ли каким-либо образом предотвратить развитие гепатобластомы. На сегодняшний день нет эффективных лекарств для профилактики рака, которые можно было бы принять и гарантировать защиту от развития онкопатологии. Поэтому наиболее важны методы общие, относящиеся ко всем видам раковых новообразований.

Всем пациентам с ГБ рекомендуется проведение профилактических мероприятий согласно стратификации по группам риска и по установленному ниже плану ориентируясь на время, прошедшее после окончания терапии [11,13,52].

Общие методы профилактики.

Ведение здорового образа жизни с отказом от вредных привычек, тем более в период подготовки к зачатию и во время беременности. Многие негативные факторы влияют особенно сильно на зародыша, и в дальнейшем могут создавать предпосылки для развития рака. Поэтому по возможности стоит заранее оградить ребенка, развивающегося в утробе, от воздействия канцерогенов и других вредных веществ.

Специфических методов предотвращения развития гепатобластомы на сегодня не разработано, важно только ведение здорового образа жизни с учетом всех факторов риска, которые влияют на развитие рака. Учитывая ее эмбриональное происхождение, самым ключевым моментом является пренатальная профилактика ее возникновения, еще до рождения.

Семьям, имеющим детей с опухолью гепатобластома или родственников с подобной патологией, планирующих ребенка в возрасте старше 27 лет, стоит пройти подробное медико-генетическое консультирование с получением четких рекомендаций относительно предотвращения развития инфекций в ранние сроки беременности, когда происходит закладка почек, отказ от вредных привычек, а также прием поливитаминовых и минеральных комплексов, здоровое диетическое питание, снижающее попадание в организм канцерогенов.

Особенно внимательными нужно быть на ранних сроках беременности в отношении приема медикаментов и воздействия факторов окружающей среды, которые могут нарушить закладку внутренних органов плода.

После рождения требуется максимально полноценный уход с исключением инфекций и воспалительных процессов в области мочеполовой системы, а также соматических заболеваний, косвенно влияющих на работу почек.

Частные методы профилактики.

После рождения с целью возможного выявления ранних стадий нефробластомы у детей, имеющих врожденные дефекты (особенно множественные или относящиеся к синдромам), причисляемых к группе высокого риска, необходимо полноценное и детально обследование функций и строения почек с проведением подробного УЗИ и дальнейшего динамического наблюдения.

Таким детям специалистами Германии рекомендовано проведение ультразвукового контроля почек каждые 3-6 месяцев до достижения ребенком 6 лет. Это необходимо для выявления и распознавания возникающего ракового образования в ранних стадиях, когда оно еще не вышло за пределы печен и имеется возможность его радикального устранения путем органосохраняющей операции.

Детальное обследование детей необходимо в случае, если в семье есть ребенок или близкий родственник в опухолью печени, ее наличием в анамнезе (человек был вылечен от нее). Таким детям показан частый и детальный УЗИ-скрининг, особенно при совокупности факторов риска.

После лечения гепатобластомы ребенка длительно наблюдают врачи, проводившие терапию, чтобы вовремя заметить рецидив либо выявить не обнаруженные ранее метастазы или проблемы роста, которые могут быть результатом воздействия химиотерапии или облучения. Оба метода влияют на зоны роста и быстро делящиеся клетки тела, например, костного мозга.

Таблица 5.1. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL3 SR).

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	4 год	Более 5 лет
Клинический осмотр (врачпедиатр, врачдетский онколог)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Определение уровня АФП в сыворотки крови	1 раз в месяц в первые 6 мес, далее 1 раз 2 мес (суммарно 9 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Mg, Ca)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки) 1 раз в 3 мес. 1 раза в 6 мес. 1 раз в 6 мес. 1 раз в год 1 раз в год 42	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год

УЗИ органов брюшной полости					
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ/МРТ или ПЭТ-КТ органов брюшной полости с в\в контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 5.2. Комплексный клиничко-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы высокого риска и группы очень высокого риска, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протоколов SIOPEL-3 HR и SIOPEL4).

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	4 год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Mg, Ca)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Клиренс креатинина	1 раз в год				
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки) 1 раз в 3 мес. 1 раз в 6 мес. 1 раз в год 1 раз в год 42 УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ/МРТ или ПЭТ-КТ органов брюшной полости с	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				

в\в контрастированием					
Тональная аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 5.3. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой после трансплантации печени (неосложненном течении), окончивших специфическую терапию.

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	4 год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Мониторинг АД	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Биохимический анализ крови	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, МНО)	1 раз в 4 мес.	1 раз в 4 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.
АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Концентрация ИК (такролимус или циклоспорин А)	1 раз в месяц	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Определение антител к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови, Определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови, Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 типа (Herpes simplex virus 1) в крови, Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 2 типа	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год

(Herpes simplex virus 2) в крови, Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, Определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови					
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки) 1 раз в 3 мес. 1 раз в 6 мес. 1 раз в 6 мес. 1 раз в год 1 раз в год 42 УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Абдоминальное УЗИ (Всканирование, ЦДК, спектральное доплеровское исследование)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
МРТ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	По показаниям	По показаниям
КТ или ПЭТ-КТ органов брюшной полости с в\к контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ, ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭЭГ, консультация врача-невролога	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Консультация врачостоматолога, санация ротовой полости	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год
Консультация врачаофтальмолога (глазные среды, глазное дно)	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год

1 – необходимо проведение расширенного биохимического исследования крови: общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, альбумин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, гамма-ГТ, амилаза, липидный профиль, мочевины, электролиты сыворотки крови (калий, натрий, кальций, магний), гликозилированный гемоглобин, сывороточное железо, насыщение трансферина, ОЖСС.

Осложнения.

Важно внимательно оценивать жизненные показатели ребенка, так как одним из осложнений гепатобластома является развитие повышения уровня лабораторных исследований.

Не менее опасными осложнениями после гепатобластома могут быть повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубин и другие показатели биохимического исследования на крови у ребенка. Вследствие этого развиваются энцефалопатии.

Начиная с третьей стадии болезни возможно развитие метастазов, которые могут быть не выявлены ранее — при диагностике и лечении по причине их малых размеров. Самыми серьезными являются метастазы в головной мозг или легкие, особенно при их росте в дальнейшем.

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.

4. Организационные аспекты протокола:

1) Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют

2) данные экспертов:

Из республики:

I. Проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор ЦДГОиКИ МЗ РУз.

II. Т.ф.д. Нарзикулов Шавкат Ибрагимович, руководитель **отделение лучевой терапии**

4) Список литературы

1. Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. 2011. P. 15–26.
2. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. // *Transl. Pediatr.* 2014. Vol. 3, № 4. P. 293–299. 3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1797–1803.
3. Malogolowkin M.H. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience // *Front. Biosci.* 2012. Vol. E4, № 1. P. 1717.
4. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 785–792.
5. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: Lessons learned and future challenges // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 818– 821.
6. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: Past, present, and future strategies // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 809–812.
7. Malogolowkin M.H. et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 24. P. 3301–3306.
8. Ortega J.A. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 14. P. 2665–2675.

9. Zsíros J. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15. P. 2584–2590.
10. Zsíros J. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 9. P. 834–842.
11. Perilongo G. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 361, № 17. P. 1662–1670.
12. Aronson D.C. et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. Medknow 82 Publications*, 2014. Vol. 19, № 4. P. 201–207.
13. Towbin A.J. et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology. Springer Verlag*, 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.
14. Roebuck D.J. et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group // *Pediatric Radiology*. 2007. Vol. 37, № 2. P. 123–132.
15. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 p.
16. Nakagawara A. et al. Hepatoblastoma producing both alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. Clinicopathologic analysis of four cases and a review of the literature // *Cancer*. 1985. Vol. 56, № 7. P. 1636–1642.
17. Wu J.-F. et al. Prognostic roles of pathology markers immunexpression and clinical parameters in Hepatoblastoma // *J. Biomed. Sci. BioMed Central Ltd.*, 2017. Vol. 24, № 1. P. 62.
18. Онкология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медицина, 2014. 1072 p.
19. Waters A.M. et al. A Synopsis of Pediatric Patients With Hepatoblastoma and Wilms Tumor: NSQIP-P 2012-2016 // *J. Surg. Res. Academic Press Inc.*, 2019. Vol. 244. P. 338–342.
20. Ferris I Tortajada J. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos // *An. Pediatr. Elsevier Doyma*, 2008. Vol. 68, № 4. P. 377–384.
21. Aricò M. et al. Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children // *Cancer*. 1991. Vol. 68, № 11. P. 2473–2477.
22. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma // *Semin. Diagn. Pathol. W.B. Saunders*, 2017. Vol. 34, № 2. P. 192–200.
23. Haas J.E., Feusner J.H., Finegold M.J. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 12. P. 3130–3134.
24. Fazlollahi L. et al. Malignant rhabdoid tumor, an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma // *Cancers (Basel). MDPI AG*, 2019. Vol. 11, № 12.
25. Bertolini P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 26, № 10. P. 649–655.
26. Hu H.M. et al. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor // *Chin. Med. J. (Engl). Wolters Kluwer Medknow Publications*, 2018. Vol. 131, № 12. P. 1450–1456.
27. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer // *Pediatric Clinics of North America*. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1393–1413.
28. Sumazin P. et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups // *Hepatology. John Wiley and Sons Inc.*, 2017. Vol. 65, № 1. P. 104–121.
29. Lawson C.E. et al. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // *J. Genet. Couns. Springer New York LLC*, 2017. Vol. 26, № 3. P. 586–593.

30. Meyers R.L. et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1016–1022.
31. Meyers R.L. et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 1. P. 122–131.
32. Dall'Igna P. et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 65, № 1.
33. Sunil B.J. et al. Surgical resection for hepatoblastoma—updated survival outcomes // *J. Gastrointest. Cancer*. Humana Press Inc., 2018. Vol. 49, № 4. P. 493–496.
34. Adamson P.C. et al. Fundamental problems with pediatric adaptive dosing of carboplatin using nuclear-medicine-based estimates of renal function // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 66, № 6. P. e27672.
35. Chybicka A. et al. [G-CSF and GM-CSF in treatment of neutropaenia after chemotherapy in children with neoplasms]. // *Med. Wieku Rozwoj*. 2000. Vol. 4, № 1 Suppl 2. P. 121–129.
36. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.
37. Kooijmans E.C.M. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 3. 84
38. Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 18, № 18. P. 1683–1695.
39. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472–500.
40. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.
41. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.
42. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. BMJ, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
43. Van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr*. 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
44. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr*. Churchill Livingstone, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
45. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr*. Clin Nutr, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
46. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr*. Churchill Livingstone, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
47. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr*. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
48. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.
49. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatrics // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p. 85

50. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // Seminars in Oncology Nursing. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
51. Yang W. et al. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - A single Centre retrospective study // BMC Pediatr. BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 19, № 1.
52. López-Terrada D. et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium // Modern Pathology. 2014. Vol. 27, № 3. P. 472–491.
53. Knight K.R. et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children’s Oncology Group // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, № 4. P. 440–445

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
ПАЛЛИАТИВНОЕ ПОМОЩ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ
(ГЕПАТОБЛАСТОМА) У ДЕТЕЙ»**

Национальный клинический протокол диагностики и лечения злокачественных опухолей печени (гепатобластома)

I. Вводная часть

1) Коды МКБ-10/11:

МКБ-10:		МКБ-11	
C22.2	Гепатобластома	2C12.01	Гепатобластома
	https://classinform.ru/mkb-10/c22.2.htm		cd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1556608523

2) Дата разработки/пересмотра протокола:

2024/2026 год.

3) Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Руководитель рабочей группы – проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор НПМЦ ДОГиКИ РУз.

Авторы:

- 1) Хайитов Фарход Эшбоевич – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 2) Мустафаев Тожиддин Курбонович – врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 3) Шукруллаев Анвар Турамурадович – врач отделения 2-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 4) Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 4) Сайтов Хусан Хамраевич - заведующий отделением детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 5) Салиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 6) Хайитова Анора Тожимуродовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 7) Абдихакимова Матлюба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии), НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.
- 8) Валиев Санжар Эргашович – зам.главного врача по амбулаторные службе, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз
- 9) Азимова Эъзола Камолхон кизи- врач отделения 1-детской онкохирургии, НПМЦ ДОГиИ МЗ РУз.

4) Рецензенты:

1. Эгамбердиев Дилшод Махмудович - к.м.н., врач ординатор отделения гепатобилиарной онкологии РСНПМЦОиР МЗ РУз.
2. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., ассистент кафедры ТГСИ, МЗ РУз.

5) Когда были проведены обсуждения: Ученый Совет был проведен 31 мая 2024 года, заседание рабочей группы №5

б) Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – ангиография
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БСВ – безсобытийная выживаемость
в/в – внутривенное введение
ГБ – гепатобластома
мг/м² – миллиграмм на метр квадратный
МЕ/мл – международных единиц на миллилитр
МЗ РУз – Министерство Здравоохранения Республика Узбекистан
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ПХТ – полихимиотерапия
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия
ЩТ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография сердца
ЭЭГ – Электроэнцефалография
COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
JLTG – Japanes Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)
PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (предоперационное стадирование болезни)
POST-TEXT - (Post-Treatment Extent of Disease). (оценка распространенности опухолевого процесса перед проведением отсроченного хирургического вмешательства)
SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)
ВВ – воротная вена
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЗНО – злокачественное новообразование
КТ – компьютерная томография
ПЭТ-КТ – Позитронная Эмиссионная Томография - Компьютерной Томографией
КУ – контрастное усиление
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЛС - (LLS) - левый латеральный сектор печени
ЛМС - (LMS) - левый медиальный сектор печени
ЛТ – лучевая терапия
НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
НПВ – нижняя полая вена
ОВ – общая выживаемость
ПЗС – (RAP) - правый задний сектор печени
ППС - (RAS) - правый передний сектор печени
ПХТ – полихимиотерапия
РГ – рентгенография
СВ – срединная вена печени
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
РИД – радиоизотопная диагностика
УЗВТ – ультразвуковая томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩТ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография
 ЭХО-КГ – эхокардиография
 CARBO – карбоплатин**
 CDDP – цисплатин**
 COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)
 DOXO – доксорубицин**
 T1- ВИ – режим МРТ
 T2– режим МРТ
 V3 – прорастание 3-х печеночных вен и/или НПВ
 VIBE+КУ – режим МРТ
 NSS – органосохраняющая операция
 PD – прогрессия заболевания
 SD – стабилизация заболевания
 л/у – лимфатические узлы
 мкг/м² – микрограмм на метр квадратный
 НПВ – нижняя полая вена
 ПЭП – парентеральное питание

7) Пользователи протокола по данной нозологии; детские онкологи, ВОП, педиатры, радиологи, гастроэнтеролог, гепатолог, врачи скорой медицинской помощи.

8) Категория пациентов в данной нозологии: дети до 22 лет.

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

Класс 1 – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны.

Класс 2 – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс 3 – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс 4 – польза/эффективность менее убедительны

Класс 5 – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровень убедительности 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.

2. Основная часть.

1) Ведение:

Гепатобластома - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте.

Примечание*: Гепатобластома чаще встречается у лиц с семейным полипозом толстого кишечника и синдромом Beckwith Wiedemann, что указывает на возможные изменения в 5 и 11 хромосомах. Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение мальчиков/девочек составляет от 1,5:1 до 2:1. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

2) Определение:

Профилактика гепатобластома - <https://diseases.medelement.com/disease>

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 Узбекистан 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.

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

Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

Тактика оказания паллиативной помощи:

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

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 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: 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, 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 притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп 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, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в;

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, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

- отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, 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 заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания. Анальгетики адъювантные 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 детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен,) +/- адъювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики:

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 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

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 – после регистрации: - начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; 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 через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот). Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые 8-12 часов.

Морфин короткого действия – после регистрации: стартовые дозы: - внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа; - подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, 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: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, 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 – после регистрации (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: - отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия – после регистрации: Стартовая разовая доза:

- трансмукозально 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 в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);

- в/в (медленно за 3-5 мин) 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 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; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;

- после наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;

- после первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).

- доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики:

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

Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

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

Гиосцина бутилбромид в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.

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

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

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

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг. Карбамазепин - для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

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), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

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: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

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

Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

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

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

Ондансетрон внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 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 в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

Галоперидол внутрь, 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 в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, 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 перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.
- Местное гемостатическое лечение:

- аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;
- системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.
- **Витамин К** в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутрь или парентерально).
- **Карбамазепин** – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

Дальнейшее ведение – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдением педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

Индикаторы эффективности – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.

Госпитализация.

Показания для плановой госпитализации: дальнейшее обследование и лечения пациента с подозрением на ГБ в специализированном медицинском учреждении.

Показания для экстренной госпитализации: госпитализация в ОДБ по месту жительства в профильное отделение при развитии:

- цитопенического синдрома;
- глубокой анемии;
- геморрагическом синдроме;
- инфекционных осложнениях.

4. Организационные аспекты протокола:

- 1) Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют
- 2) данные экспертов:

Из республики:

- III. проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор ЦДГОиКИ МЗ РУз.
- IV. Д.м.н. Нарзикулов Шавкат Ибрагимович, руководитель **отделение лучевой терапии**

4) Список литературы

1. Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. 2011. P. 15–26.

2. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. // *Transl. Pediatr.* 2014. Vol. 3, № 4. P. 293–299. 3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1797–1803.
3. Malogolowkin M.H. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience // *Front. Biosci.* 2012. Vol. E4, № 1. P. 1717.
4. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 785–792.
5. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: Lessons learned and future challenges // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 818– 821.
6. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: Past, present, and future strategies // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 809–812.
7. Malogolowkin M.H. et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 24. P. 3301–3306.
8. Ortega J.A. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 14. P. 2665–2675.
9. Zsiros J. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with doseintensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15. P. 2584–2590.
10. Zsiros J. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with highrisk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 9. P. 834–842.
11. Perilongo G. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society,* 2009. Vol. 361, № 17. P. 1662–1670.
12. Aronson D.C. et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. Medknow 82 Publications,* 2014. Vol. 19, № 4. P. 201–207.
13. Towbin A.J. et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology. Springer Verlag,* 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.
14. Roebuck D.J. et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group // *Pediatric Radiology.* 2007. Vol. 37, № 2. P. 123–132.
15. *Детская онкология. Национальное руководство.* Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 р.
16. Nakagawara A. et al. Hepatoblastoma producing both alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. Clinicopathologic analysis of four cases and a review of the literature // *Cancer.* 1985. Vol. 56, № 7. P. 1636–1642.
17. Wu J.-F. et al. Prognostic roles of pathology markers immunoexpression and clinical parameters in Hepatoblastoma // *J. Biomed. Sci. BioMed Central Ltd.,* 2017. Vol. 24, № 1. P. 62.
18. *Онкология. Национальное руководство.* Под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медицина, 2014. 1072 р.
19. Waters A.M. et al. A Synopsis of Pediatric Patients With Hepatoblastoma and Wilms Tumor: NSQIP-P 2012-2016 // *J. Surg. Res. Academic Press Inc.,* 2019. Vol. 244. P. 338– 342.
20. Ferris I Tortajada J. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos // *An. Pediatr. Elsevier Doyma,* 2008. Vol. 68, № 4. P. 377–384.

21. Aricò M. et al. Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children // *Cancer*. 1991. Vol. 68, № 11. P. 2473–2477.
22. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma // *Semin. Diagn. Pathol.* W.B. Saunders, 2017. Vol. 34, № 2. P. 192–200.
23. Haas J.E., Feusner J.H., Finegold M.J. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 12. P. 3130–3134.
24. Fazlollahi L. et al. Malignant rhabdoid tumor, an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma // *Cancers (Basel)*. MDPI AG, 2019. Vol. 11, № 12.
25. Bertolini P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 26, № 10. P. 649–655.
26. Hu H.M. et al. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor // *Chin. Med. J. (Engl)*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2018. Vol. 131, № 12. P. 1450–1456.
27. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer // *Pediatric Clinics of North America*. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1393–1413.
28. Sumazin P. et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups // *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 65, № 1. P. 104– 121.
29. Lawson C.E. et al. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // *J. Genet. Couns.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 26, № 3. P. 586–593.
30. Meyers R.L. et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1016–1022.
31. Meyers R.L. et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 1. P. 122–131.
32. Dall'Igna P. et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 65, № 1.
33. Sunil B.J. et al. Surgical resection for hepatoblastoma—updated survival outcomes // *J. Gastrointest. Cancer*. Humana Press Inc., 2018. Vol. 49, № 4. P. 493–496.
34. Adamson P.C. et al. Fundamental problems with pediatric adaptive dosing of carboplatin using nuclear-medicine-based estimates of renal function // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 66, № 6. P. e27672.
35. Chybicka A. et al. [G-CSF and GM-CSF in treatment of neutropaenia after chemotherapy in children with neoplasms]. // *Med. Wieku Rozwoj.* 2000. Vol. 4, № 1 Suppl 2. P. 121– 129.
36. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // *Pediatr. Blood Cancer*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.
37. Kooijmans E.C.M. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 3. 84
38. Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 18, № 18. P. 1683–1695.
39. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472– 500.
40. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.
41. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.

42. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. *BMJ*, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
43. Van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
44. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
45. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr. Clin Nutr*, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
46. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
47. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
48. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.
49. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p. 85
50. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
51. Yang W. et al. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - A single Centre retrospective study // *BMC Pediatr. BioMed Central Ltd.*, 2019. Vol. 19, № 1.
52. López-Terrada D. et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium // *Modern Pathology*. 2014. Vol. 27, № 3. P. 472–491.
53. Knight K.R. et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, № 4. P. 440–445

(В процессе разработки «Национального клинического протокола диагностики и лечения гепатобластомы у детей» также использовались протоколы SIOP, протоколы и методические рекомендации применение при лечении данного заболевания в Российской Федерации, и протоколы применение при лечении данного заболевания в Республике Казахстан.)