

Клинические рекомендации

Ретинобластома

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C69.2

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2025 г.

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов»
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей офтальмологов»
- Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»

Утверждено:

Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов»

Утверждено:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей офтальмологов»

Утверждено:

Всероссийская общественная организация Общество офтальмологов России



Президент, д.м.н., профессор
Варфоломеева С.Р.



Президент, академик РАН
Исроев В.В.



Председатель, Заслуженный врач, д.м.н., профессор.
Паштаев Н.П.

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от « » _____ 2025 г. № _____)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	18
2.5 Иные диагностические исследования	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	22
3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ	22
3.2. Лечение детей с односторонней РБ после первичной энуклеации.....	26
3.3 Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК	28
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).....	28
3.4 Хирургическое лечение.....	29
3.5 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ).....	30

3.6 Сопроводительная терапия	32
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	35
6. Организация оказания медицинской помощи	38
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	39
Критерии оценки качества медицинской помощи	40
Список литературы.....	42
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	48
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	52
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	56
А3.1. Классификация осложнений различной степени выраженности, возникающих в результате использования противоопухолевых средств	56
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	60
Приложение В. Информация для пациента	63
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	66

Список сокращений

- ^{99}Tc — радиофармпрепарат технеция [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (99-м-пирофосфат)
 ^{67}Ga — галлия [^{67}Ga] цитрат
ауто-ГСК — аутогемопозитические стволовые клетки
ауто-ТГСК — аутотрансплантация гемопозитических стволовых клеток
АЛТ — аланинаминотрансфераза
БТ — брахитерапия
АСТ — аспаратаминотрансфераза
ВГД — внутриглазное давление
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
в/в — внутривенно
ВХТ — высокодозная химиотерапия
ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДЗН — диск зрительного нерва
ДН — динамическое наблюдение
ИВХТ — интравитреальная химиотерапия
КД — криодеструкция
КСО — краниоспинальное облучение
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛокТ — локальная офтальмологическая терапия
ЛокХТ — локальная химиотерапия
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
ЛТ — дистанционная лучевая терапия
МКБ — международная классификация болезней
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОВ — общая выживаемость
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПР — полная ремиссия
ПЭ — полный эффект
ПХТ — полихимиотерапия
РБ — ретинобластома
РЛИ ЗН — ретроламинарная инвазия зрительного нерва
РКТ — рентгеновская компьютерная томография

СИАХТ — селективная интраартериальная химиотерапия

СЛ — симптоматическое лечение

СОД — суммарная очаговая доза

ТГТ — транспупиллярная термотерапия

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХЛ — хирургическое лечение

ЦАС — центральная артерия сетчатки

ЦНС — центральная нервная система

ЧР — частичная ремиссия

ЩФ — щелочная фосфатаза

G — единица измерения диаметра иглы

RBI — ген ретинобластомы

Термины и определения

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней.

Брахитерапия (БТ) — локальное облучение опухоли офтальмоаппликатором с радиоактивным веществом (стронций-96 или рутений-106)

Интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) — введение химиопрепарата в стекловидное тело.

Интраокулярная форма ретинобластомы — опухолевое поражение не выходит за пределы глаза.

Криодеструкция (КД) — локальное разрушение опухоли с помощью низких температур

Локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) — локальные методы разрушения внутриглазной опухоли.

Мультимодальное лечение — различные методы воздействия на опухоль, выбор которых зависит от следующих факторов: стадии заболевания каждого глаза, возраста, наследственности, гистологических критериев и их характеристик при удалении глаза.

Общая выживаемость (ОВ) — от начала лечения до окончания исследования или смерти пациента.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный способ исследования тонких слоев кожи, слизистых оболочек, а также зубных и глазных тканей, основанный на применении инфракрасного излучения с длиной волны около 1 мкм с целью измерения задержки луча, отражаемого от исследуемой ткани.

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед. после достижения полного эффекта

Полный эффект (ПЭ) — отсутствие признаков опухоли по данным лабораторных и инструментальных методов обследования.

Прогрессирование — появление нового опухолевого очага и/или рост первичного опухолевого очага, метастатических очагов более чем, на 25%.

Прогрессия в виде метастазов — метастазирование РБ в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глазного яблока.

Прогрессия локальная — появление нового опухолевого очага (очагов) и/или рост первичного опухолевого очага (очагов) на сетчатке, когда в качестве лечения

возможно применение методов локальной терапии офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия).

Прогрессия по сетчатке — появление нового опухолевого очага(очагов) и/или рост первичного опухолевого очага (очагов) на сетчатке, когда в качестве лечения невозможно применение методов локальной терапии офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия).

Прогрессия по стекловидному телу — появление нового опухолевого очага (очагов) и/или рост имеющегося опухолевого очага (очагов) в стекловидном теле.

Прогрессия экстраокулярная — появление нового опухолевого очага и/или рост первичного опухолевого очага с вовлечением зрительного нерва и/или орбиты.

Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) — инфузия химиопрепарата в глазную артерию или коллатеральные ветви наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока.

Стабилизация болезни — отсутствие роста опухоли на сетчатке и/или активной опухоли в стекловидном теле, а также отсутствие данных за появление новых очагов.

Субретинальная прогрессия — появление нового опухолевого очага и/или рост первичного опухолевого очага с распространением на субретинальное пространство.

Тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение — полное замещение опухолевых очагов кальцинатами.

Тип II ответа опухоли на органосохраняющее лечение — частичное замещение опухолевых очагов кальцинатами.

Тип III ответа опухоли на органосохраняющее лечение — частичное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами.

Тип IV ответа опухоли на органосохраняющее лечение — полное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами или аваскулярными линейными белыми участками глиоза.

Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — локальное разрушение опухоли лазером

Частичная ремиссия (ЧР) — сокращение размеров опухолевых очагов более чем, на 50%, при отсутствии новых.

Экзентерация орбиты — операция, при которой удаляют единым блоком все содержимое глазницы вместе с опухолью, веками и надкостницей, выстилающей стенки орбиты.

Экстраокулярная форма ретинобластомы — опухолевое поражение выходит за пределы глаза или имеются метастазы.

Энуклеация глаза — операция, при которой удаляют глаз с участком зрительного нерва длиной не менее 15 мм.

Электрофизиологическое исследование — комплекс высокоинформативных методов исследования функций сетчатки, зрительного нерва, зрительных путей и зрительных областей коры головного мозга. Методы основаны на регистрации электрического ответа на специфический световой стимул.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространённых злокачественных опухолей глаз у детей [1,2].

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

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение. Выделяют две формы заболевания — наследственную и спорадическую.

Наследственная форма РБ обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена *RB1*, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу наследования с варьированием экспрессивности и неполной пенетрантностью, выявляется в 40% случаев [3,4]. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. Для возникновения злокачественной трансформации клетки необходима мутация второго аллеля гена *RB1*. Она происходит в одной или нескольких клетках сетчатки глаза, но в течение жизни пациента мишенью возникновения второй мутации могут быть и другие соматические клетки, что увеличивает риск развития вторых злокачественных опухолей, таких как остеосаркома, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак половых органов, лимфолейкоз [5,6].

Спорадическая форма РБ обусловлена мутацией в обоих аллелях гена *RB1* только в клетках сетчатки и составляет 60% всех случаев заболевания, диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное опухолевое поражение глаза [5].

В редких случаях у детей со структурными мутациями в гене *RB1* могут развиваться внутричерепные опухоли, так называемые трилатеральные РБ, при которых двусторонняя РБ сочетается с опухолью шишковидной железы (пинеалобластомой), по гистологическому строению аналогичной РБ. Третья опухоль, помимо локализации в области шишковидной железы, может распространяться и на срединные структуры головного мозга.

Трилатеральную РБ выявляют у детей первых 4-х лет жизни, при этом признаки внутричерепного поражения могут наблюдаться до появления видимых признаков

поражения глаз, одновременно с поражением глаз, так и после выявления двусторонней РБ. Заболевание выявляется в 5–10% у детей с бинокулярной РБ, отличается тяжелым течением и высокой смертностью [7].

По характеру роста РБ различают:

- **Экзофитный рост РБ.** Опухоль возникает и растет между наружными слоями сетчатки и пигментным эпителием. По мере роста опухоли на сетчатке образуется очаг в виде полупрозрачного облачка, которое постепенно увеличивается и образует гладкий узел бело-серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, достигающей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с очагами белой плотной ткани — кальцификатами. При гистологическом исследовании характерным признаком экзофитного роста опухоли является ее инвазия в подлежащую хориоидею и выход за пределы глаза.
- **Эндофитный рост РБ.** Опухоль распространяется на внутреннюю поверхность сетчатки и в стекловидное тело. Поверхность опухоли бугристая, структура дольчатая, пронизана собственными новообразованными сосудами, быстро прорастает в стекловидное тело, образуя множество округлых разнокалиберных отсеков, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель» — от мелких точечных до глыбчатых. Иногда часть «хвоста» отсеков фиксирована к сетчатке. Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсеков в стекловидном теле.
- **Смешанный рост РБ.** Опухоль сочетает признаки первых двух форм, то есть характеризуется наличием клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки.
- **Диффузный рост РБ.** Опухоль инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион.

Для витального прогноза наиболее неблагоприятен экзофитный и смешанный рост опухоли, для возможности проведения органосохраняющего лечения — эндофитный.

Отличительной особенностью РБ является наличие мультифокальных очагов на сетчатке, независимо от характера роста опухоли. Наиболее часто мультицентричная РБ встречается при двустороннем поражении.

Монокулярная форма РБ наиболее часто развивается у детей в возрасте до 3-х лет (90%). У детей старшей возрастной группы РБ встречается примерно в 10% случаев. К этой группе относятся пациенты, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 мес. Важным аспектом для раннего выявления заболевания является диспансеризация детского населения с обязательной офтальмоскопией и медикаментозным мидриазом каждые 3 мес. на первом году жизни, далее — не реже 1 раза в 6 мес.

Клиническое течение РБ у детей в возрасте старше 60 мес. характеризуется монокулярным поражением со снижением зрения и косоглазием. При этом преобладает вовлечение переднего отрезка глаза с наличием псевдопреципитатов и псевдогипопиона, характерно развитие вторичной глаукомы и отслойки сетчатки. Такая клиническая картина нередко ошибочно расценивается как увеит, что приводит к необоснованному противовоспалительному лечению, удлиняет сроки начала специализированного лечения, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни пациента, т. к. может привести к генерализации заболевания [1,5,8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5–4,5% и 90–95% от всех злокачественных опухолей глаза [2,9]. РБ встречается с частотой 1 на 15 000–22 000 живых новорожденных во всем мире. В 80% случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3–4 лет [10]. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания, как правило, выявляется солитарный очаг опухоли. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24–29 мес., при двусторонней — в первый год жизни, причем поражение парного глаза может развиваться метакронно.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двухсторонней опухолью и манифестирует в более раннем возрасте — до 12 мес. [3–5,11].

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

C69.2 — Злокачественное новообразование сетчатки

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная классификация интраокулярной РБ по системе ABC была предложена в Амстердаме в 2001 г. с целью определения возможности и видов органосохраняющего лечения в зависимости от групповой принадлежности РБ, в случае двустороннего поражения — для каждого глаза отдельно.

Классификация ABC (Амстердам, 2001):

Группа А — малые интравитреальные опухоли с максимальным размером 3 миллиметра (мм) и менее, расположенные не ближе, чем 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН) и 3 мм от центральной ямки.

Группа В — прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухоль-ассоциированной субретинальной жидкости, менее, чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения.

Группа С — дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли.

Группа D — диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, более, чем в 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Группа E — наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

При стадировании пациентов используется классификация TNM [12].

TNM 8: Обновленная версия классификации TNM для стадирования РБ, разработанная Американским объединенным комитетом по раку (AJCC), 2018.

Клиническая классификация:

T — первичная опухоль

cTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли

cT0 — первичная опухоль(и) не определяется(ются)

cT1 — интраокулярная опухоль (и) ограничена(ы) сетчаткой с уровнем субретинальной жидкостью не более 5 мм от основания опухоли

cT1a — опухоль(и) меньше или равна(ы) 3 мм в диаметре и располагается(ются) не менее, чем в 1.5мм от ДЗН и макулы

cT1b — опухоль(и) больше 3 мм в диаметре или ближе, чем в 1.5мм от ДЗН и макулы

cT2 — интраокулярная опухоль(и) с отслойкой сетчатки, отсевами в стекловидном теле или субретинальными отсевами

cT2a — уровень субретинальной жидкости более 5 мм от основания опухоли

cT2b — опухоль(и) с отсевами в стекловидном теле и/или в субретинальном пространстве

cT3 — запущенная внутриглазная опухоль(и)

cT3a — с атрофией или субатрофией глаза

cT3b — с массивным опухолевым распространением на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру

cT3c — повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и/или с развитием буфтальма

cT3d — гифема или массивное кровоизлияние в стекловидном теле

cT3e — асептическое воспаление орбитальной клетчатки

cT4 — экстраокулярная опухоль с распространением на ткани орбиты, включая зрительный нерв

cT4a — вовлечение ретробульбарной части зрительного нерва или его утолщения по протяжению или вовлечение тканей орбиты, подтвержденное лучевыми методами диагностики

cT4b — экстраокулярная опухоль с клинически доказанным проптозом и опухолью в орбите

N — регионарные лимфатические узлы

cNx — недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

cN0 — отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

cN1 — доказанное метастатическое поражение предушных, подчелюстных и шейных лимфоузлов

M — отдаленные метастазы

cM0 — нет симптомов или признаков интракраниального или другого дистанционного метастазирования

cM1 — дистанционное метастазирование без гистологического подтверждения

cM1a — дистанционное метастазирование, (например, с поражением костей, печени), подтвержденное клинически или лучевыми методами диагностики

cM1b — опухоль поражает центральную нервную систему по данным лучевых методов диагностики (исключение: трилатеральная РБ)

Патоморфологическая классификация pT:

pTx — оценка интраокулярной опухоли не возможна;

pT0 — интраокулярная опухоль не обнаружена;

pT1 — интраокулярная опухоль, ограниченная сетчаткой, без локальной инвазии, поражение зрительного нерва и сосудистой оболочки отсутствует;

pT2 — интраокулярная опухоль с локальной инвазией:

pT2a — локальная инвазия хориоидеи и пре- или интраламминарная инвазия зрительного нерва;

pT2b — опухолевая инвазия стромы радужки или трабекулярной сети или Шлеммова канала;

pT3 — интраокулярная опухоль со значительной локальной инвазией:

pT3a — массивная инвазия хориоидеи (> 3 мм в наибольшем диаметре или множественные фокусы опухоли в хориоидее в итоге составляют > 3 мм или инвазия хориоидеи на всю толщину);

pT3b — опухоль распространяется по зрительному нерву за решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции;

pT3c — частичная инвазия склеры до 2/3 ее толщины;

pT3d — инвазия наружной трети склеры или инвазия в или вокруг сосудистых эмиссарий;

pT4 — опухоль распространяется за пределы глаза: поражение зрительного нерва, включая линию резекции; опухоль в менингеальном пространстве вокруг зрительного

нерва; инвазия склеры на всю толщину с переходом на эписклеру, инвазия околобульбарной клетчатки, экстраокулярных мышц, костей орбиты, конъюнктивы и век.

N — регионарные лимфатические узлы

pNx — недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

pN0 — отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

pN1 — лимфатические узлы не вовлечены

M — отдаленные метастазы

pM1 — дистанционные метастазы с гистологическим подтверждением

pM1a — все дистанционные метастазы, подтвержденные гистологическим исследованием

pM1b — гистологическое подтверждение наличия опухоли в паренхиме ЦНС или в ликворе

H — генетические особенности

Hx — не известно или недостаточно данных для оценки мутации в гене *RBI*

H0 — отсутствие мутаций в гене *RBI*, подтверждено высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

H1 — двусторонняя РБ, РБ с внутричерепной срединной эмбриональной опухолью ЦНС (в том числе трилатеральная РБ), пациент с семейной формой РБ или мутация в гене *RBI* подтверждена высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

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

Заболевание зачастую протекает бессимптомно и манифестирует, когда опухоль распространяется на центральную часть сетчатки или увеличивается в размерах, влияющих на зрение. Ранним симптомом развития опухоли при её локализации в центральном отделе сетчатки может быть косоглазие. Наиболее распространенным симптомом поздней стадии заболевания является свечение зрачка — лейкокория или симптом «кошачьего глаза», что возникает в результате отражения света от поверхности опухолевого очага. Кроме этого, поздними симптомами заболевания являются: паралитический мидриаз (стойкое расширение зрачка и отсутствие световой реакции), возникающий вследствие вторичной отслойки сетчатки; гемофтальм — кровоизлияние в стекловидное тело; опухоли, распространяющейся до передних отделов стекловидного тела, рубез радужки (патологический рост сосудов — неоваскуляризация — на радужке

и в углу передней камеры — пространстве между роговицей и радужкой), при котором сетчатка испытывает недостаток в кислороде, что приводит к образованию патологических сосудов. Новообразованные сосуды блокируют отток водянистой влаги из глаза, вызывая подъем внутриглазного давления (ВГД), что приводит к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы, и, как следствие, к увеличению глаза в размере — буфталму, при этом наблюдается покраснение и боль в глазу, симптом псевдогипопиона, при прорастании опухоли в орбиту наблюдается экзофтальм [1,9,11,13].

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

Дифференциальная диагностика РБ проводится с передним и задним увеитом различной этиологии, ретинитом Коатса, врожденной катарактой, ретинопатией недоношенных и отслойкой сетчатки, глаукомой, кистами стекловидного тела, гемофтальмом, миелиновыми волокнами, колобомой ДЗН, глиомой зрительного нерва.

Как правило, ошибочный диагноз увеита ставится при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, когда опухолевые отсевы в стекловидное тело или в переднюю камеру оцениваются как воспалительные преципитаты. Наличие кровоизлияний на сетчатке, кальцификата в очаге в 15–20% случаев может привести к постановке диагноза ретинита Коатса в поздней стадии. Диагноз отслойки сетчатки, ретинопатии недоношенных, катаракты, как правило, ставят при экзофитном характере роста РБ.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор анамнеза врачом-педиатром, врачом-офтальмологом и врачом-детским онкологом у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер) [1,5,8,11,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *уточняют течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденного, возможное проживание членов семьи в экологически неблагоприятной зоне.*

- Рекомендуется установить врачом офтальмологом наличие (отсутствие) лейкокории, косоглазия, паралитического мидриаза, рубеоза радужки, вторичной неоваскулярной глаукомы, буфтальма, покраснения и болей в глазу, симптомов псевдогипопиона, экзофтальма [1,5,11,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *необходимо установить характерные клинические признаки для ретинобластомы, подробное описание в разделе 1.6 Клиническая картина*

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется оценить врачом-офтальмологом состояние век, положение глаз и объем их движений, фиксацию взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакцию зрачка на световой раздражитель, уровень ВГД [1,5,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RB1 в биопсийном (операционном) материале и/или в крови пациенту и всем родственникам пациента первой степени родства (братьям, сестрам, родителям) с целью выявления наследственной природы заболевания [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала глазного яблока или иных удаленных органов и тканей с применением гистохимических методов с целью определения типа опухоли и распространенности патологического процесса [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется всем пациентам при установлении диагноза и при планировании любого вида лечения неспецифическая лабораторная диагностика, которая включает в себя общий (клинический) анализ мочи, общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻), а также коагулограмму [16,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, оценка сохранившихся зрительных функций у детей до 3 лет, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при

максимальном мидриаза под общей анестезией с использованием офтальмоскопа для подтверждения диагноза РБ, уточнения внутриглазного распространения, наличия вторичных осложнений опухолевого процесса [5,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока всем пациентам с целью выявления патологии, оценки распространенности опухолевого процесса, определения интенсивности обсеменения стекловидного тела (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма [18,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *в том числе перед началом каждого курса химиотерапии и лучевой терапии.*

- ОКТ рекомендуется пациентам при РБ групп А и В толщиной до 3 мм постэкваториальной локализации с целью подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики других патологических процессов сетчатки, определения формирования хориоретинального рубца и выявления продолженного или скрытого роста РБ [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Электрофизиологические методы, включающие электроретинографию и регистрацию зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга, рекомендуется применять у пациентов с РБ с целью оценки функций сетчатки, зрительного нерва и зрительных областей коры головного мозга после органосохраняющего лечения [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) глазницы и головного мозга с контрастным усилением пациентам с РБ с целью исключения экстраокулярного роста опухоли, трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли и иной патологии ЦНС при первичной диагностике, оценки эффективности лечения

в случае экстраокулярного роста опухоли и при диспансерном контроле, а при выявленной опухолевой патологии головного мозга дополнительно рекомендуется МРТ спинного мозга с контрастным усилением [11,17,19]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: МРТ рекомендуется выполнять 1 раз в 6 месяцев в течение 5 лет с момента достижения ремиссии [22]

- Рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки пациентам с РБ с целью исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов [4,5,11,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии и метастатического поражения [4,5,11,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется при подозрении у пациента с экстраокулярной формой РБ с целью выявления экстраокулярных очагов РБ расширенное обследование, которое включает [5,11,17,23–25]:
 - сцинтиграфию с туморотропными диагностическими радиофармацевтическими средствами полипозиционную (с радиофармпрепаратом технеция 99-т-пирофосфатом [^{99m}Tc] для костей и с галлия [^{67}Ga] цитратом (^{67}Ga) для мягких тканей) (для пациентов старше 1 года);
 - рентгенографию костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc ;
 - спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием спинномозговой жидкости;
 - получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (не менее, чем из 2-х точек) с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) (по 3 образца из каждой точки);
 - пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием микропрепарата пунктатов опухолей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Другие диагностические исследования

- Рекомендуется консультация врача-генетика на этапе первичной диагностики пациенту и всем родственникам первой степени родства [4,5,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентам и родственникам первой степени родства при выявлении герминальной мутации у пациентов [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: комплексное молекулярно-генетическое обследование включает: методы таргетного высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК для поиска точковых мутаций и коротких инсерций/делеций; мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA) для выявления протяженных делеций в гене *RB1*.

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

Тактика лечения зависит от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, наличия одно- и двустороннего поражения, вторичных осложнений опухолевого процесса (атрофия или субатрофия глаза, катаракта, повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией радужки и/или с развитием буфтальма; гифема; гемофтальм; псевдогипофтион), наследственности.

Лечение РБ должно быть мультидисциплинарным: для принятия решения о назначении химиотерапии пациент должен быть консультирован врачом-детским онкологом, для принятия решения о назначении транспупиллярной термотерапии или криодеструкции необходима консультация врача-офтальмолога. Для принятия решения о назначении и проведении брахитерапии необходима консультация врача-офтальмолога и врача-радиотерапевта, а для назначения и проведения лучевой терапии — врача-радиотерапевта.

Тактика лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом.

3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ

- Пациентам с интраокулярной РБ группы А рекомендуется локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) с целью разрушения внутриглазной опухоли [27,28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *данной категории пациентов полихимиотерапия (ПХТ) не рекомендуется. Методы ЛокТ (криотерапия, термотерапия, лазеротерапия) эффективны при лечении пациентов с опухолями небольшого размера, но менее эффективны в лечении распространенных процессов.*

- Рекомендуется пациентам с РБ группы В до 6 курсов двухкомпонентной системной ПХТ в комбинации с ЛокТ или до 3 курсов селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) с исключением #винкристина** из схемы лечения для детей первого полугодия жизни [23,29–33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: к данной группе относят пациентов с односторонней РБ — опухоль(ли) группы В в одном глазу; двусторонней РБ — опухоль(ли) группы В в обоих глазах; двусторонней РБ — опухоль группы А в одном глазу и опухоль(ли) группы В в другом глазу; двусторонней РБ — опухоль группы Е в удаленном глазу и опухоль(ли) группы В в оставшемся глазу на момент энуклеации более пораженного глаза с гистологическими факторами стандартного риска. Рекомендуется согласовывать назначение ПХТ с врачом-детским онкологом детских онкологических клиник.

Двухкомпонентная системная ПХТ (продолжительность 1 курса 21 день) [31]:

- #винкристин** — 1,5 мг/м² в/в в 1-й день;
- #карбоплатин** — 560 мг/м² в/в в 1-й день.

Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: #винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин** — 18,6 мг/кг,

Для оценки ответа на системную ПХТ пациентам проводится офтальмоскопия после 2 курсов химиотерапии по описанной выше схеме без дополнительного локального лечения повторяется не реже, чем через каждые 2 курса лечения. Всего назначается до 6 курсов. Начиная со 2-го курса системная ПХТ после 2 курса сочетается с дополнительным локальным лечением. ЛокТ (криодеструкция, лазерное лечение, брахитерапия) проводится в офтальмологических отделениях онкологического профиля [29].

Для первичной СИАХТ используется от 3 до 5 мг #мелфалана** для каждого глаза в возрастных дозировках [30,32].

- Пациентам с отсутствием регрессии или при внутриглазной прогрессии опухоли на фоне лечения рекомендуется ЛокХТ чередовать с ЛокТ [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с продолжающейся внутриглазной прогрессией опухоли после использования ПХТ, ЛокХТ и ЛокТ, не позволяющей повторно применять органосохраняющие методы лечения из-за угрозы экстраокулярного распространения опухоли, рекомендуется стандартное лечение, включающее энуклеацию глаза [34–36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении второй линии системной ПХТ при прогрессии или отсутствии эффекта на проведенное лечение [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Рекомендуется до 6 курсов трехкомпонентной ПХТ или 3 курса СИАХТ в среднем для лечения каждого глаза пациентам с интраокулярной РБ групп С и Д (с исключением винкристина из схемы лечения для детей первого полугодия жизни) [33,38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: к данным группам относят пациентов с одно- и двусторонней РБ, у которых, как минимум, в одном глазу отмечается распространение опухоли в соответствии с классификацией для групп С или D, подтвержденная в ходе офтальмологического осмотра, проведенного не позднее трех недель до момента включения в исследование. Пациентам может быть проведена энуклеация одного глаза, если опухоль во втором глазу имеет распространение, характерное для групп С или D, при этом в анамнезе у пациентов отсутствует химио- или лучевая терапии. Лечение показано пациентам, у которых выявлены патоморфологические критерии стандартного и среднего риска в удаленном глазу.

Трехкомпонентная системная ПХТ [7]:

- #винкристин** — 1,5 мг/м² в/в в 1-й день;
- #этопозид** — 150 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни;
- #карбоплатин** — 560 мг/м² в/в в 1-й день.

*Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: #винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин **— 18,6 мг/кг, #этопозид** — 5 мг/кг.*

ЛокТ могут быть впервые проведены после завершения 2 курса системной ПХТ (с 21 по 28 день) до локальной химиотерапии (ЛокХТ). Со 2 по 4 курсы системной ПХТ, сочетающиеся с локальной химиотерапией, ЛокТ проводится перед ЛокХТ.

*Брахитерапия и криодеструкция не должны проводиться одновременно с селективной интраартериальной химиотерапией (СИАХТ), а также менее, чем за 1 мес. до или после СИАХТ. При первичной СИАХТ без применения трехкомпонентной ПХТ используется от 3 до 5 мг #мелфалана** для каждого глаза в зависимости от возраста [30,32].*

Процедура СИАХТ должна проводиться в условиях медицинского учреждения федерального уровня в рентгенхирургической операционной отделения интервенционной радиологии с использованием современного анестезиологического пособия не ранее 21 дня

и не позднее 28 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии. Лазерное лечение может сочетаться с ЛокХТ. При необходимости ЛокТ и ЛокХТ повторяется.

- Рекомендуется назначение второй линии системной ПХТ химиопрепаратами, широко используемыми в лечении пациентов с детскими солидными опухолями, в том числе РБ в случае прогрессии (рецидиве) или отсутствии эффекта на проведенное лечение в случае невозможности ЛокХТ, а также после энуклеации в соответствии с гистологическими критериями среднего и высокого риска [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *перечисленные ниже препараты используются в практике лечения пациентов с РБ.*

Вторая линия ПХТ:

- *#ифосфамид** 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг — 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни*
- *доксорубицин** 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг — 1 мг/кг) в/в во 2 и 4-й дни*
- *#винкристин ** 1, 5 мг/м² (в возрасте до 36 месяцев — 0,05 мг/кг) в/в в 1, 8 и 15-й дни.*
- Селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ) в составе трехкомпонентной ПХТ рекомендуется проводить не ранее, чем после 1 курса системной ПХТ [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *СИАХТ позволяет минимизировать системное воздействие химиотерапии на организм, при этом в опухоли достигается высокая концентрация химиопрепаратов.*

- Рекомендуется применять СИАХТ при первичных интраокулярных РБ групп В, С, D, а также при рецидивных и резистентных интраокулярных РБ в качестве альтернативы ЛТ и энуклеации [30,37,39–46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *при резистентных и рецидивных интраокулярных РБ при СИАХТ применяются два и более химиопрепарата (#мелфалан**, #топотекан** #карбоплатин**) — при отсутствии вторичных осложнений опухолевого процесса:*

атрофия или субатрофия глаза; катаракта; повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией радужки и/или с развитием буфтальма; гифема; гемофтальм; псевдогипопион.

В каждом случае возможность проведения СИАХТ определяется после консультации врача-офтальмолога и врача-детского онколога, методику доставки химиопрепарата к опухоли определяет врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения.

Существуют две методики проведения СИАХТ:

- 1. Микрокатетерная техника — суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера глазной артерии/коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока;*
 - 2. Микробаллонная техника — с помощью специального окклюдера внутрисосудистого производится временная остановка кровотока в бассейне внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной (левой или правой) артерии с введением химиопрепарата проксимальнее окклюдера.*
- Интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) рекомендуется при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, с отсевами в стекловидном теле, а также при появлении новых ретинальных очагов и отсевов в стекловидном теле на фоне и по окончании лечения [37,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *ИВХТ — введение химиопрепарата в стекловидное тело проводится в медицинском учреждении федерального уровня в условиях операционной отделения офтальмоонкологического профиля. Осложнения: хориоретинальная дистрофия различной степени вплоть до атрофии, кольцевидное помутнение задней капсулы хрусталика, снижение остроты зрения*

3.2. Лечение детей с односторонней РБ после первичной энуклеации

- Рекомендуется определение критериев гистологического риска для планирования лечения в случае энуклеации глаза, поскольку они являются основными факторами прогноза при первичном удалении глаза у пациентов группы Е (табл. 1) [27,37,49–55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии:

Таблица 1. Гистологические критерии и их характеристики

<i>Группа риска</i>	<i>Критерии и их характеристики</i>
<i>Стандартный риск</i>	<i>Отсутствие или минимальная опухолевая инвазия хориоидеи или преламинарная инвазия зрительного нерва</i>
<i>Средний риск</i>	<i>Опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламинарная опухолевая инвазия зрительного нерва</i>
<i>Высокий риск</i>	<i>Инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли</i>

- В случае выявления гистологических факторов стандартного риска рекомендуется диспансерное наблюдение пожизненно [37]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: адьювантная ПХТ не целесообразна при стандартном риске.

- Пациентам из группы среднего риска с опухолевой инвазией передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивной инвазии хориоидеи, интра- и ретроламинарной опухолевой инвазией зрительного нерва рекомендуются 6 циклов адьювантной ПХТ [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: используются препараты #винкристин** (1,5 мг/м² (не более 2 мг), день 1), #этопозид** (150 мг/м², дни 1, 2) и #карбоплатин** (560 мг/м², день 1), цикл 21 день. Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: #винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин** — 18,6 мг/кг, #этопозид** — 5 мг/кг

- Рекомендуется дополнить адьювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с экстрасклеральным распространением опухоли рекомендуется дополнить адьювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с инвазией опухолью линии резекции зрительного нерва рекомендуется дополнить лечение вторичной прехизмальной резекцией зрительного нерва после 2 курсов адьювантной ПХТ с ЛТ на орбиту и 2 курсами адьювантной ПХТ в послеоперационном периоде [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *схема ПХТ для группы высокого риска [16,23,56]:*

1. *циклофосфамид** 400 мг/м²/день (при весе до 12 кг — 13 мг/кг массы тела), дни 1–5, в/в капельно в 200 мл раствора 0,9% натрия хлорида** за 1 час;*
2. *#карбоплатин** 500 мг/м²/день (при весе до 12 кг — 12 мг/кг массы тела), день 5, в/в капельно в 400 мл раствора 0,9% натрия хлорида** за 6 часов;*
3. *#этопозид** 100 мг/м²/день (при весе до 12 кг — 3,3 мг/кг массы тела), дни 1–5, в/в капельно в 200 мл раствора 0,9% натрия хлорида** или 5% раствора декстрозы** за 1 час;*
4. *месна** — 400 мг/м²/день, дни 1–5, в/в капельно.*

Каждый курс ПХТ должен начинаться не позднее 21–28 дня от начала предыдущего.

Прехизмальная резекция зрительного нерва должна выполняться в медицинском учреждении федерального уровня в отделении нейроонкологического профиля.

В клиническом анализе крови на момент начала очередного курса ПХТ уровень лейкоцитов должен быть $>2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>75 \times 10^9/\text{л}$. Если уровень тромбоцитов или лейкоцитов ниже, то начало очередного курса ПХТ откладывают до восстановления показателей крови.

3.3 Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК

- Рекомендуется ВХТ с ауто-ТГСК при невозможности провести радикальную операцию, диссеминированной РБ, экстраокулярном рецидиве и трилатеральной РБ с применением следующих препаратов: #карбоплатин, #этопозид, #треосульфат, #мелфалан, #тиотепа, циклофосфамид [16,57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

3.4 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнение первичной энуклеации глаза с орбитальным отрезком не менее 15 мм от заднего полюса глаза с эндопротезированием анофтальмической орбиты при запущенной внутриглазной РБ (группа Е) и отсутствии экстраокулярного роста опухоли с наличием следующих показаний: атрофия или субатрофия глаза; массивное опухолевое распространение на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру; гифема или гемофтальм, повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и отсроченная энуклеация при наличии буфтальма; [60,61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *отсутствие экстраокулярного распространения опухоли за пределы глаза, в том числе по орбитальной и/или интракраниальной части зрительного нерва, необходимо подтверждать МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием до операции.*

- *Наличие буфтальма при интраокулярной РБ предполагает два-три курса ПХТ препаратами #винкристин** (1,5 мг/м² (не более 2 мг), день 1), #этопозид** (150 мг/м², дни 1, 2) и #карбоплатин** (560 мг/м², день 1), цикл 21 день. Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: #винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин **— 18,6 мг/кг, #этопозид** — 5 мг/кг перед запланированной энуклеацией с последующей адъювантной ПХТ для завершения шести курсов, независимо от выявленных гистологических критериев и их характеристик* Прехиазмальная резекция зрительного нерва рекомендуется: при наличии опухолевых клеток в крае резекции зрительного нерва после первичной энуклеации у пациентов с интраокулярной РБ; при опухолевой инфильтрации по данным МРТ с контрастным усилением на всем протяжении орбитальной и/или интракраниальной части зрительного нерва вплоть до хиазмы [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *данный вид операции включает в себя пересечение зрительного нерва у хиазмы с целью удаления его интракраниальной и интраорбитальной части и*

должен выполняться после предварительной ПХТ и в условиях нейроонкологического отделения медицинского учреждения федерального уровня.

- Транспупиллярная термотерапия (термотерапия новообразований сетчатки, сосудистой оболочки глаза, А22.26.015) — разновидность лазерного лечения — рекомендуется при толщине опухоли не более 3,0 мм, в том числе при мультифокальном характере роста [8,11,28,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Криодеструкция — воздействие низкими температурами (холодом) на место расположения очага РБ рекомендуется при преэкваatorialной локализации опухоли толщиной не более 4 мм [8,11,28,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Брахитерапия — локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-90, рутений-106) рекомендуется при толщине опухоли не более 6 мм [8,11,28,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: доза на вершину опухоли при использовании рутения-106 должна составлять не менее 80–90 Гр, при использовании стронция-96 — не менее 120 Гр.

3.5 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ)

- ЛТ рекомендуется пациентам в случае выявления после энуклеации глаза ретроламинарной опухолевой инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространении опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва [27,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: лучевая терапия на область орбиты проводится в сроки, не превышающие 1 мес. после хирургического лечения. Целесообразно использование фотонного облучения линейных ускорителей (6 МэВ) или протонного облучения.

Рекомендованные дозы облучения: пациентам из групп среднего риска с ретроламинарным ростом опухоли и высокого риска ЛТ на область орбиты проводится в сроки, не превышающие 1 мес. после хирургического лечения, с использованием 25

ежедневных фракций разовыми очаговыми дозами (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю, что в суммарно очаговой дозе (СОД) составляет 50 Гр.

- ЛТ рекомендуется пациентам при невозможности выполнить радикальную операцию по удалению первичной опухоли глаза, метастатическом поражении ЦНС и при трилатеральной РБ [64,65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: целесообразно использование фотонного облучения линейных ускорителей (6 МэВ) или протонного облучения. ЛТ проводится на заключительном этапе после ВХТ в объёме краниоспинального облучения (КСО) с захватом поражённой орбиты в случае неоперабельности первичной опухоли глаза с последующим бустом на область первичного очага и метастатические очаги в ЦНС. При ТРБ после этапа ВХТ проводится КСО с последующим бустом на пинеабластому. При проведении КСО: РОД — 1,8 Гр, для детей младше 60 месяцев — СОД КСО 23,4 Гр, для детей старше 60 месяцев — 36,0 Гр, с последующим бустом на метастатические очаги и в спинном мозге до СОД 50,4 Гр, метастатические очаги в головном мозге и поражённую орбиту СОД 54,0 Гр.

- ЛТ рекомендуется пациентам с метастатическим поражением преаурикулярных лимфоузлов, а также при метастатическом поражении костей, мягких тканей, слюнной железе или других локализаций [66,67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: целесообразно использование фотонного облучения линейных ускорителей (6 МэВ) или протонного облучения. На зоны регионального метастазирования ЛТ проводится одновременно и/или последовательно с лечением зоны первичного распространения опухоли в орбите. На зоны отдалённых метастатических очагов (до 5 очагов) ЛТ проводится после оценки врачом-радиотерапевтом приоритетности облучения данных зон в контексте комплексного лечения, может проводиться в более поздние сроки, и должно учитывать факторы: безопасности проведения лучевой терапии, ответа на химиотерапию, симптоматическое проявление и безопасность очагов в случае их прогрессирования. Пациентам подводится радикальная доза на поражённые лимфоузлы и области отдалённых метастазов с РОД 2,0 Гр до СОД 50,0 Гр.

3.6 Сопроводительная терапия

- Рекомендуется установка всем пациентам порт-системы или центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса ПХТ), удаление центрального венозного катетера не позднее, чем через 6 мес. после его установка [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется применение блокаторов серотониновых 5HT₃-рецепторов (код АТХ А04АА) для контроля тошноты и рвоты, возникающих на фоне ПХТ [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

*Комментарии: ондансетрон** эффективен при назначении в дозе 0,15 мг/кг за 30–60 минут до начала ПХТ. При проведении ПХТ средней эметогенности требуется его назначение три раза в сутки у детей с возраста старше 1 мес.*

- Рекомендуется облучение продуктов крови в дозе 25–30 Гр [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при условии использования лейкоцитарных фильтров или получения тромбоконцентрата на сепараторах, снабженных лейкоцитарными фильтрами или ловушками, облучение компонентов крови можно не проводить. Трансфузия компонентов крови осуществляется без учета цитомегаловирусного статуса доноров и реципиентов.

- Рекомендуется за 24 часа до начала ПХТ гидратация растворами, влияющими на водно-электролитный баланс (В05ВВ) [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: объем инфузионной терапии на протяжении проведения ПХТ и в течение 2–4 дней после ее окончания должен быть равномерно распределен на 24 часа и составлять 3 л/м²/сутки поддерживается. При необходимости назначается фуросемид или другие диуретики в стандартных дозах. При слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния пациента объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2–2,5 л/м²/сутки.

- Рекомендуется назначение антибактериальных лекарственных препаратов при фебрильной нейтропении [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- Рекомендуются следующие реабилитационные мероприятия при выполнении энуклеации глаза: первичное эндопротезирование анофтальмической орбиты после энуклеации глаза и наружное глазное протезирование [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

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

Рекомендуются следующие контрольные обследования для раннего выявления рецидива заболевания, трилатеральной РБ, ВЗО и другой соматической патологии пациентам с РБ, достигшим ремиссии в соответствии с Порядком диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями от 10.06.2021 №629н и особенностями наблюдения за пациентами после энуклеации глаза, органосохраняющего лечения и с экстраокулярной РБ [69,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней РБ после энуклеации:

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.												Пожизненно 1 раз в год	
	13	6	9	12	18	24	30	36	42	48	54	60		
Консультация врача-детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Консультация врача-офтальмолога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
УЗИ глаз и орбит (ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
МРТ глазницы головного мозга с в\в контрастированием	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
КТ органов грудной клетки	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*

* по показаниям

Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной РБ после органосохраняющего лечения:

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.																Пожизненно 1 раз в год	
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54		60
Консультация врача-детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Консультация врача-офтальмолога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
УЗИ глаз и орбит Ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
МРТ орбит и головного мозга с в\в контрастированием		x	x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	*
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	x	x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	*
КТ органов грудной клетки				x				x				x		x		x		*

*по показаниям

Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с экстраокулярной формой РБ:

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.																Пожизненно 1 раз в год	
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60				
Консультация врача детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Консультация врача-офтальмолога																		X

Офтальмологическое обследование медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	с	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
УЗИ глаз и орбит Ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
МРТ глазницы и головного мозга (*спинного мозга) с в\в контрастированием	Не реже 1 раза в 6 мес., при необходимости по показаниям															
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	*
Сцинтиграфия костей с ⁹⁹ Tc и мягких тканей с ⁶⁷ Ga, костно-мозговая пункция с цитологией, если первично выявлялись метастазы в костях и мягких тканях	-	x	x	x	x	x	x	*	*	*	*	*	*	*	*	*

* по показаниям

6. Организация оказания медицинской помощи

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

- 1) наличие осложнений РБ, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т. д.).

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) необходимость проведения специализированного противоопухолевого лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия).

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или данным предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход лечения:

1. Присоединение инфекционных осложнений;
2. Развитие анемического, тромбоцитопенического синдромов, требующие трансфузий компонентов крови;
3. Удлинение интервалов между введениями химиопрепаратов;
4. Редукция доз химиопрепаратов;
5. Нарушение графика наблюдения за пациентом как в ходе лечения, так и при динамическом наблюдении.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	
1.	У пациента с подозрением на РБ выполнен осмотр врачом-офтальмологом с оценкой состояния век, положения глаз и объема их движений, фиксации взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакции зрачка на световой раздражитель, уровня ВГД	Да/нет
2.	У пациента с РБ выполнено патолого-анатомическое исследование удаленного глаза или иных удаленных органов и тканей	Да/нет
3.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании любого вида лечения выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
4.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании любого вида лечения выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺ , Cl ⁻)	Да/нет
5.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании лечения выполнены следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа	Да/нет
6.	У пациента с подозрением на РБ или верифицированной РБ при планировании лечения выполнено ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока)	Да/нет

7.	У пациента с РБ перед началом каждого курса химиотерапии или лучевой терапии выполнено ультразвуковое сканирование глазницы и ультразвуковое исследование глазного яблока	Да/нет
8.	У пациента с подозрением на РБ выполнена МРТ глазниц, головного мозга и спинного мозга с контрастным усилением	Да/нет
9.	У пациента с РБ с интракраниальным распространением опухоли или метастазами в головном мозге или опухолью пинеальной области выполнена МРТ спинного мозга с контрастным усилением	Да/нет
10.	У пациента с РБ выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки	Да/нет
11.	У пациента с подозрением на РБ выполнено УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов	Да/нет
12.	У пациента с подозрением на РБ и его родственников первой степени родства выполнена консультация врача-генетика	Да/нет
13.	У пациента с подозрением на РБ и его родственников первой степени родства выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RB1	Да/нет

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. 2002. 424 р.
2. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Учебник «Детская онкология». 2002. 607 р.
3. Алексеева Е.А. et al. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной днк-диагностики ретинобластомы // Медицинская генетика. 2017. Vol. 16 №10. P. 41–46.
4. Козлова В.М. et al. Ретинобластома: Диагностика и генетическое консультирование // Онкопедиатрия. 2015. Vol. 2 №1. P. 30–38.
5. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). 2005. 200 р.
6. Abramson D.H. et al. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? // Ophthalmology. 1984. Vol. 91, № 11. P. 1351–1355.
7. Shields C.L. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Eye (Basingstoke). Nature Publishing Group, 2013. Vol. 27, № 2. P. 253–264.
8. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // РОЖ. 2008. Vol. 1 №1. P. 33–39.
9. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет // Российская педиатрическая офтальмология. 2018. Vol. 13 № 2. P. 62–66.
10. Малахова А.А., Бабий Е.С., Алиев М.Д. Детский госпитальный канцер-регистр как инструмент аудита лечения пациентов, модернизации и научной деятельности // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2019. Vol. 11 № 2. P. 5–11.
11. Яровой А.А. Глава 16. Современные методы диагностики и лечения ретинобластомы // Офтальмопатология детского возраста. Под редакцией Е.Е. Сомова. 2019. P. 424.
12. Tomar A.S. et al. A Multicenter, International Collaborative Study for American Joint Committee on Cancer Staging of Retinoblastoma: Part II: Treatment Success and Globe Salvage // Ophthalmology. Ophthalmology, 2020. Vol. 127, № 12. P. 1733–1746.
13. Поляков В.Г., Ушакова Т.Л. Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. 2015. 688 р.
14. Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma // Indian Journal of Pediatrics. Springer, 2017. Vol. 84, № 12. P. 937–944.

15. Schouten-van Meeteren A.Y. et al. Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with in vitro drug resistance measured by means of the MTT assay. // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 11. P. 2933–2940.
16. Ушакова Т.Л. et al. Программа лечения детей с односторонней ретинобластомой и показаниями к энуклеации. Пособие для врачей. 2015. 27 р.
17. 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.
18. Саакян С.В. et al. Комплексное ультразвуковое исследование в оценке эффективности интраартериального введения карбопластина у детей с ретинобластомой // *Российский офтальмологический журнал*. 2012. Vol. 5 №3. P. 49–52.
19. De Graaf P. et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: Imaging principles and MRI standardization // *Pediatric Radiology*. 2012. Vol. 42, № 1. P. 2–14.
20. Soliman S.E. et al. Optical Coherence Tomography–Guided Decisions in Retinoblastoma Management // *Ophthalmology*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 124, № 6. P. 859–872.
21. Brodie S.E. et al. ERG monitoring of retinal function during systemic chemotherapy for retinoblastoma // *British Journal of Ophthalmology*. 2012. Vol. 96, № 6. P. 877–880.
22. Ancona-Lezama D., Dalvin L., Shields C. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review // *Indian J Ophthalmol*. 2020. Vol. 68, № 11. P. 2356.
23. Ушакова Т.Л. et al. Ретинобластома // *Детская онкология. Клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями, под редакцией М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова*. 2017. P. 74–103.
24. Bakhshi S. et al. Bone marrow aspirations and lumbar punctures in retinoblastoma at diagnosis: Correlation with IRSS staging // *J Pediatr Hematol Oncol*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011. Vol. 33, № 5.
25. Moscinski L.C. et al. Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma // *J Pediatr Hematol Oncol*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996. Vol. 18, № 2. P. 130–134.
26. Li W.L. et al. A Rapid and Sensitive Next-Generation Sequencing Method to Detect RB1 Mutations Improves Care for Retinoblastoma Patients and Their Families // *Journal of Molecular Diagnostics*. Elsevier B.V., 2016. Vol. 18, № 4. P. 480–493.
27. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы // *Вестник РОНЦ*. 2011. Vol. 22 №2. P. 41–48.

28. Яровой А.А. et al. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы // РОНЦ им.Н.Н. Блохина. 2015. Vol. 2. P. 15–22.
29. Friedman D.L. et al. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 64, № 7.
30. Suzuki S. et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, № 10. P. 2081–2087.
31. Chantada, G., Luna-Fineman, S., Sitorus, R. S., Kruger, M., Israëls, T., Leal-Leal, C., ... & Doz, F. (2013). Siop-podc recommendations for graduated-intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(5), 719-727. <https://doi.org/10.1002/pbc.24468>
32. Parareda A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study // *Acta Ophthalmol*. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 92, № 3. P. 209–215.
33. Abramson D.H. et al. Systemic carboplatin for retinoblastoma: Change in tumour size over time // *British Journal of Ophthalmology*. 2005. Vol. 89, № 12. P. 1616–1619.
34. Mendoza P.R., Grossmiklaus H.E. Therapeutic options for retinoblastoma // *Cancer Control*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 2016. Vol. 23, № 2. P. 99–109.
35. Daniels A.B., Mukai S. Modern surgical techniques in the management of retinoblastoma // *Int Ophthalmol Clin*. Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 57, № 1. P. 195–218.
36. Abramson D.H. et al. Treatment of retinoblastoma in 2015 agreement and disagreement // *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association, 2015. Vol. 133, № 11. P. 1341–1347.
37. Ушакова Т.Л. et al. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование // *Онкопедиатрия*. 2018. Vol. 5 №1. P. 51–69.
38. Shahsavari M., Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. // *J Ophthalmic Vis Res*. 2009. Vol. 4, № 3. P. 169–173.
39. Саакян С.В. et al. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и да-лекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013. Vol. №1. P. 31–34.

40. Ушакова Т.Л. et al. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной внутриартериальной химиотерапии мелфаланом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. 2012. Vol. II №4. P. 48–52.
41. Manjandavida F. et al. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change // Indian Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2019. Vol. 67, № 6. P. 740–754.
42. Munier F.L. et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: Evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20years of treatment // British Journal of Ophthalmology. BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 101, № 8. P. 1086–1093.
43. Schouten-van Meeteren A.Y.N. et al. Chemotherapy for retinoblastoma: An expanding area of clinical research // Medical and Pediatric Oncology. 2002. Vol. 38, № 6. P. 428–438.
44. Shields C.L., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: The beginning of a long journey // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010. Vol. 38, № 6. P. 638–643.
45. Shields C.L. et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation // Retina. 2013. Vol. 33, № 10. P. 2103–2109.
46. Shields C.L. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: Outcomes based on the international classification of retinoblastoma // Ophthalmology. Elsevier Inc., 2014. Vol. 121, № 7. P. 1453–1460.
47. Abramson D.H. et al. Intravitreal chemotherapy and laser for newly visible subretinal seeds in retinoblastoma // Ophthalmic Genet. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 39, № 3. P. 353–356.
48. Munier F.L. et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications // British Journal of Ophthalmology. 2012. Vol. 96, № 8. P. 1078–1083.
49. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации // Онкохирургия. 2011. Vol. 3 №4. P. 4–8.

50. Chévez-Barrios P. et al. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study // *J Clin Oncol. NLM (Medline)*, 2019. Vol. 37, № 31. P. 2883–2891.
51. Elzomor H. et al. High Risk Retinoblastoma: Prevalence and Success of Treatment in Developing Countries // *Ophthalmic Genetics*. Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 36, № 3. P. 287–289.
52. Magramm I., Abramson D.H., Ellsworth R.M. Optic Nerve Involvement in Retinoblastoma // *Ophthalmology*. 1989. Vol. 96, № 2. P. 217–222.
53. Messmer E.P. et al. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98, № 2. P. 136–141.
54. Rootman J. et al. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. // *Can J Ophthalmol*. 1976. Vol. 11, № 2. P. 106–114.
55. Shields C.L. et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. // *Cancer*. 1994. Vol. 73, № 3. P. 692–698.
56. Яровой А.А. et al. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // *Офтальмохирургия*. 2014. Vol. 1. P. 79–84.
57. Dunkel I.J. et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma // *Pediatr Blood Cancer*. 2010. Vol. 55, № 1. P. 149–152.
58. Dunkel I.J. et al. Intensive multi-modality therapy for extra-ocular retinoblastoma (RB): A Children's Oncology Group (COG) trial (ARET0321). // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 15_suppl. P. 10506–10506.
59. Sergeenko K. et al. High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series // *Cell Ther Transplant*. 2022. Vol. 11, № 1. P. 6–12.
60. Leclerc R., Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients // *AORN J*. Wiley-Blackwell, 2020. Vol. 111, № 1. P. 69–79.
61. Luna-Fineman S, Chantada G, Alejos A, et al. Delayed Enucleation With Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Intraocular Unilateral Retinoblastoma: AHOPCA II, a Prospective, Multi-Institutional Protocol in Central America. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2875-2882. doi:10.1200/JCO.18.00141

62. Ушакова Т.Л. et al. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Vol. 6, № 4. P. 83–92.
63. Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей // Онкология. 2013. Vol. 2. P. 38–42.
64. Gunduz K. et al. Metastatic Retinoblastoma. Clinical Features, Treatment, and Prognosis // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113, № 9. P. 1558–1566.
65. de Jong M.C. et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15, № 10. P. 1157–1167.
66. Chantada G. et al. Treatment of overt extraocular retinoblastoma // *Med Pediatr Oncol*. 2003. Vol. 40, № 3. P. 158–161.
67. Li N. et al. Clinical Analysis of 16 Distant Metastatic Retinoblastoma Cases with Event-Free Survival // *Cancer Manag Res*. 2022. Vol. 14. P. 367–375.
68. Choudhury M. et al. A Multidisciplinary Approach for Rehabilitation of Enucleated Sockets: Ocular Implants with Custom Ocular Prosthesis // *Cureus*. Cureus, Inc., 2018.
69. Alison H. Skalet, Dan S. Gombos, Brenda L. Gallie, Jonathan W. Kim, Carol L. Shields, Brian P. Marr, Sharon E. Plon, Patricia ChГ©vez-Barrios, Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists// *Ophthalmology*, Vol. 125, № 3, 2018, P. 453-458, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>.
70. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ от 10 июня 2021 года N 629н Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (с изменениями на 28 августа 2024 года) и Приложение к Приказу

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

1. **Бородин Юрий Иванович**, к.м.н., заведующий отделением радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
2. **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, президент РОДОГ
3. **Володин Денис Павлович**, к.м.н, врач-аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
4. **Григоренко Василий Андреевич**, врач-радиотерапевт, заведующий отделением радиотерапевтическим НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, действительный член Московского общества радиотерапевтов (МОРТ), Paediatric Radiation Oncology Society (PROS), Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО)
5. **Горовцова Ольга Валерьевна**, врач-офтальмолог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ)
6. **Жильцова Марина Георгиевна**, к.б.н., старший научный сотрудник клинической лаборатории ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, Член ассоциации клинических цитологов России (АКЦР) и член Российского общества онкопатологов
7. **Иванова Ольга Андреевна**, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
8. **Катаргина Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный детский специалист офтальмолог Минздрава России, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
9. **Казанцев Илья Викторович**, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и

- трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В.Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург
10. **Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
 11. **Котельникова Анастасия Викторовна**, к.м.н, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
 12. **Кюн Юлия Александровна**, врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
 13. **Зеленова Екатерина Евгеньевна** врач-генетик поликлинического отделения НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, старший лаборант ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, член Московского общества медицинских генетиков
 14. **Малахова Алина Анатольевна** заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медицинским архивом НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ)
 15. **Мороз Екатерина Анатольевна** к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения КДЦ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества патологоанатомов
 16. **Мякошина Елена Борисовна**, д.м.н., старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
 17. **Пантелеева Ольга Геннадьевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
 18. **Погребняков Игорь Владимирович** к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ

КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, член общества интервенционных онкорadiологов России, член Европейского общества радиологии (ESR)

18. **Поляков Владимир Георгиевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи), советник директора НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, заведующий кафедрой детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ), член международного общества детских онкологов (SIOP)
19. **Саакян Светлана Ваговна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO)
20. **Серов Юрий Александрович**, врач-офтальмолог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ)
21. **Тацков Роберт Александрович**, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии, заведующий оперблоком ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
22. **Ушакова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ), профессор кафедры детская онкология имени академика Л.А. Дурнова ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO) и международного общества детских онкологов (SIOP)

23. **Цыганков Александр Юрьевич** к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ
24. **Шацких Анна Викторовна** к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ
25. **Югай Ольга Витальевна**, врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ ДОГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
26. **Яровая Вера Андреевна** к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).
27. **Яровой Андрей Александрович**, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России», действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-офтальмологи
2. Врачи-детские онкологи
3. Врачи по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению
4. Врачи-рентгенологи
5. Врачи-генетики
6. Врачи-радиотерапевты
7. Врачи-педиатры
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций — консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики,

лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

А3.1. Классификация осложнений различной степени выраженности,

возникающих в результате использования противоопухолевых средств

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Нефротоксичность					
Мочевина крови	1,25 N*	1,26–2,5 N	2,6–5 N	5,1–10 N	>10N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5–3 N	3,1–6 N	> 6N
Протеинурия	нет	<3 г/л	3–10 г/л	> 10 г/л	нефротоксич. Синдром
Гематурия	нет	кровь в моче микроскопически	кровь в моче макроскопически	сгустки крови	требуется переливание препаратов крови
Гепатотоксичность					
Билирубин	1,25 N	1,26–2,25 N	2,6–5 N	5,1–10 N	10 N
Трансаминазы	1,25 N	1,26–2,5 N	2,6–5 N	5,1–10 N	10 N
Щелочная фосфатаза	1,25 N	1,26–2,5 N	2,6–5 N	5,1–10 N	10 N
Функция легких					
Жизненная емкость, снижение на	норма	10–20%	21–35%	35–50%	>50%
pO ₂ , артериальная	>90	80–89	65–79	50–64	<49
Функциональные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка при нормальной	ИВЛ

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
				активности требуется O2	
Гастроинтестинальная токсичность					
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	Раздражение, гиперемия	гиперемия/воспале ние, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу	питание per os не представляетс я возможным
Тошнота и рвота	нет	тошнота	рвота 2–5 раз	Рвота 6–10 раз	неукротимая рвота более 10 раз
Задержка стула	нет	незначительная	задержка стула до 48 часов	признаки динамическо й непроходимо сти 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	динамическая непроходимос ть 96 часов
Боли в животе	нет	Не требуют лечения	Умеренные, терапия	Выраженные, терапия	Госпитализац ия, седация
Диарея	нет	преходящая, менее 2 раз/день	Более 2 раз/день	Нестерпимая требующая коррекции	геморрагичес кая обезвоживани е
Нейротоксичность					
Изменение психики и поведения	возбужден ие	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	Кома

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии и/или значительная утрата движения	Паралич
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	двигательная атаксия	мозжечковый некроз
Общемозговые	нет	Ступор/возбуждение	сопор	Судороги, психоз (галлюцинации)	Кома, судороги
Боли (связанные только с введением цитостатиков)	нет	слабая	умеренная	сильная	некупирующаяся 10 баллов
Сердечно-сосудистая токсичность					
Ритм	N	Асимптоматическое, транзиторное нарушение	возвратное, персистирующее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции	гипотензия, желудочковая тахикардия. Фибрилляция
Перикардит		Асимптомат. выпот	перикардит	дренирование	Тампонада
Фракция укорочения (ЭХО-КГ)	30	24–30	20–24	20	–
АД систолическое	N	10	20	30	40
АД	N	5	10	15	20

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
диастолическое					
Кожная токсичность					
Реакции и поражение кожи	нет	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи	экссфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	нет	минимальное облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
	нет	петехии	умеренная кровопотеря, требующая 1–2 трансфузии за курс	большая кровопотеря, требующая 3–4 трансфузии	4 и более трансфузии
Температура тела					
	N	38 С	38–40 С 24 часа	Выше 40С 24 часа	40С более 24 часов
Гематологическая токсичность					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	норма	75,0–норма	50,0–74,9	25,0–49,9	<25,0
Гемоглобин, гр/дл	норма	10,0–норма	8,0–10,0	6,5–7,9	< 6,5

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента детского возраста с ретинобластомой

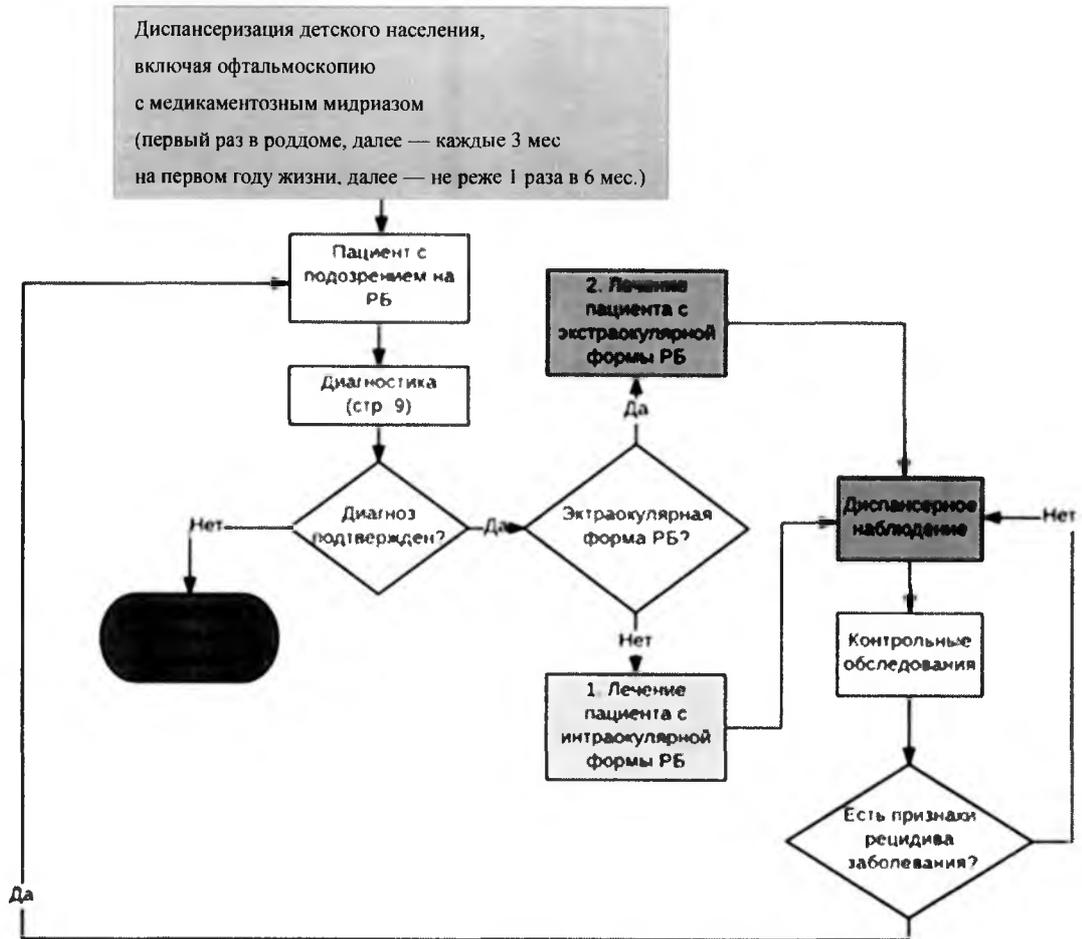
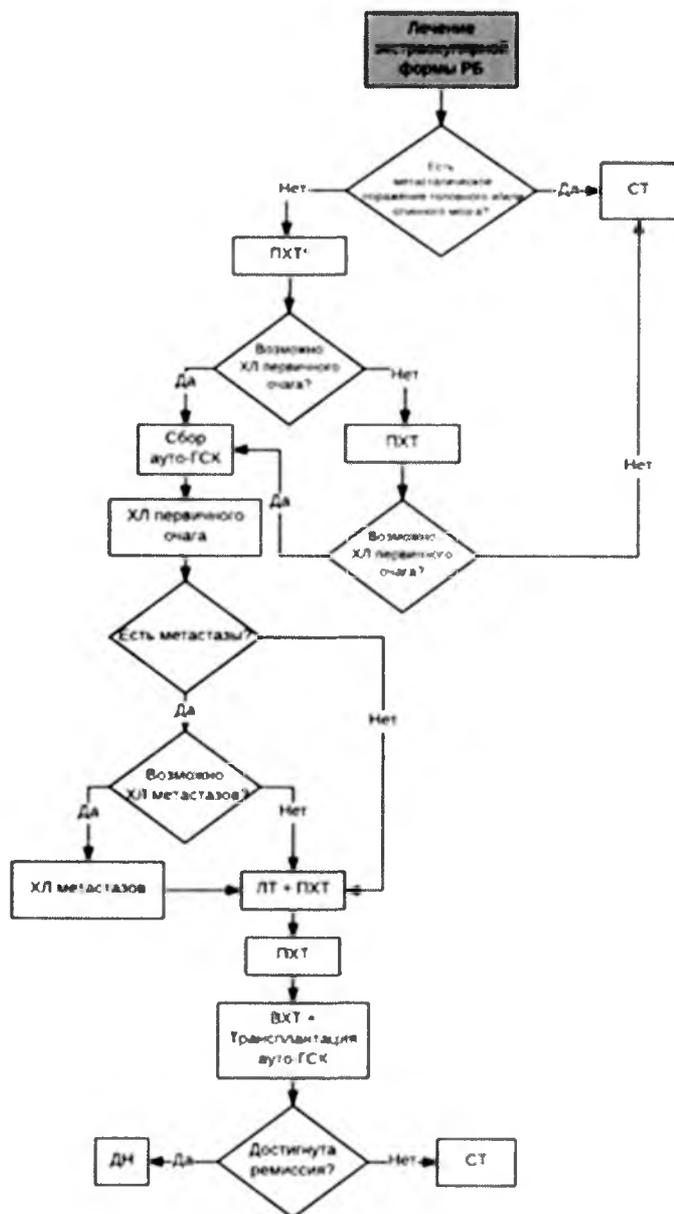


Схема 3. Блок-схема лечения пациента с экстраокулярной формой РБ



* Если после проведения 2-х курсов неадекватной ПХТ отмечается метастатическое поражение костного мозга, пациент переводится на СТ

Приложение В. Информация для пациента

- 1) Начинать осмотры у детей нужно с рождения (в роддоме) и продолжать в течение всего детства.
- 2) Рекомендуется диспансеризация детского населения с консультацией офтальмолога каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, включающая офтальмоскопию с медикаментозным мидриазом, далее не реже 1 раза в 6 мес.;
- 3) РБ развивается бессимптомно и скрыто, манифестирует с появлением лейкокории («свечение зрачка») или косоглазия и угрожает жизни пациента. Лейкокория (белый рефлекс, или белый зрачок, вместо обычного красного рефлекса) является наиболее распространенным показательным признаком и часто замечается родителями пациента;
- 4) К основным инструментальным методам диагностики при подозрении на РБ, кроме офтальмоскопии под наркозом и медикаментозным мидриазом, относится ультразвуковое исследование (УЗИ) глаз, которое помогает выявить очаг поражения с кальцификацией, что характерно для РБ. Компьютерная томография также может обнаружить кальцификацию, но не используется часто из-за радиационного воздействия. Первичное обследование обязательно должно включать магнитно-резонансную томографию (с контрастом) орбит и головного мозга для диагностики экстраокулярного распространения и исключения трехсторонней РБ. Метастазы без признаков опухолевой инфильтрации зрительного нерва встречается редко. Цитологическое исследование спино-мозговой жидкости и аспирационного биоптата костного мозга, радиоизотопное исследование костной системы, рентгенографию костей с очагами патологического накопления радиоизотопа, пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием, УЗИ яичек у мальчиков показаны пациентам с доказанным распространением РБ за пределы глаза.
- 5) Кроме перечисленных методов, на современном этапе, появляются новые дополнительные методы диагностики. Оптическая когерентная томография может быть рекомендована для подтверждения диагноза РБ, дифференциальной диагностики других патологических состояний сетчатки, определение минимальной остаточной резидуальной болезни после органосохраняющего лечения интраокулярной РБ, формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного или скрытого роста опухоли. Для оценки функций органа зрения после органосохраняющего лечения рекомендуется выполнение электрофизиологического исследования в

- условиях офтальмологического отделения, включающего электроретинографию и метод зрительных вызванных потенциалов;
- 6) При выявлении РБ молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его семье (его братьям, сестрам и родителям);
- 7) На современном этапе в России существуют основные методы лечения пациентов с РБ:
- а) Органосохраняющее лечение
- і) Локальные офтальмологические методы лечения РБ:
- (1) Брахитерапия (БТ) подшивание к склере глаза в проекции РБ радиоактивной пластинки при толщине опухоли не более 6 мм;
- (2) Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — разновидность лазерного лечения внутриглазной РБ с толщиной не более 3,0 мм;
- (3) Криодеструкция (замораживание) рекомендуется при толщине внутриглазной РБ не более 4 мм;
- іі) Системная и локальная ХТ (интравитреальная, селективная интраартериальная), при противопоказаниях к локальным офтальмологическим методам лечения;
- ііі) Дистанционная лучевая терапия с органосохраняющей целью в настоящее время не применяется;
- б) Органоуносящие операции, когда органосохраняющее лечение бесперспективно, что определяет врач
- і) Энуклеация — удаление глаза с отрезком зрительного нерва
- 8) Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК при невозможности провести радикальную операцию, диссеминированной РБ, экстраокулярном рецидиве и трилатеральной РБ
- 9) Дистанционная лучевая терапия после энуклеации глаза при ретроламинарной опухолевой инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространении опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва, а также при невозможности выполнить радикальную операцию по удалению первичной опухоли глаза, метастатическом поражении ЦНС, лимфатических узлов и зон отдалённого метастазирования, и при трилатеральной РБ на завершающем этапе лечения
- 10) Пациенты с любой формой РБ с диспансерного учета не снимаются;
- 11) При планировании беременности пациентам, достигшим ремиссии, рекомендуется консультация врача-генетика (для носителей герминальных мутаций гена RB1,

открывается возможность пренатальной и преимплантационной диагностики с целью планирования деторождения).

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Нет