

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего детским онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кулевой Светланы Александровны на диссертационную работу Ковалевой Екатерины Анатольевны «Анестезиологическое обеспечение при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность

Ретинобластома является наиболее частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью детского возраста и относится к жизнеугрожающим новообразованиям, возникающим преимущественно у детей раннего возраста. Современные успехи детской онкологии привели к существенному улучшению показателей выживаемости, в связи с чем наряду с сохранением жизни пациента одной из основных задач лечения является сохранение глазного яблока и, по возможности, зрительных функций.

Одним из наиболее значимых достижений органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы стало внедрение селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), обеспечивающей направленную доставку цитостатических препаратов в бассейн глазной артерии. Вместе с тем проведение СИАХТ является сложным рентгенэндоваскулярным вмешательством, которое может сопровождаться локальными, сосудистыми, неврологическими и системными осложнениями. Вместе с тем проведение СИАХТ является сложным рентгенэндоваскулярным вмешательством,

которое может сопровождаться локальными, сосудистыми, неврологическими и системными осложнениями.

Особого внимания заслуживают кардиореспираторные нарушения, возникающие при манипуляциях в области глазной артерии и связываемые с развитием тригемино-кардиального рефлекса. У детей данные реакции способны протекать с выраженным снижением легочного комплайенса, гиперкапнией, гипоксемией, артериальной гипотензией, нарушениями сердечного ритма и создавать непосредственную угрозу жизни. Безопасность анестезиологического обеспечения в этих условиях является необходимым компонентом полноценного противоопухолевого лечения и определяет возможность выполнения повторных процедур СИАХТ, в том числе у детей первых месяцев жизни.

В связи с этим диссертационная работа Ковалевой Е.А., посвященная повышению безопасности и эффективности анестезиологического обеспечения при СИАХТ у детей с ретинобластомой, является актуальной, имеет существенное научное и практическое значение и соответствует современному направлению развития органосохраняющего лечения в детской онкологии.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования заключается в проведении комплексной оценки частоты и степени тяжести ТКР при СИАХТ у детей с ретинобластомой на значительном клиническом материале. Впервые определены особенности развития тяжелых форм ТКР в зависимости от возраста, массы тела и порядкового номера процедуры. Показано, что максимальная частота рефлекторной реакции отмечается во время второго сеанса СИАХТ, а тяжелая степень выраженности регистрируется приблизительно у каждого пятого ребенка. На основании

ROC-анализа предложены диагностические пороговые величины факторов риска тяжелого течения рефлекса: возраст младше 24 месяцев и масса тела менее 12,5 кг. Отдельно изучена наиболее уязвимая категория больных - дети младше 6 месяцев. Установлено, что при сопоставимой частоте возникновения рефлекса его продолжительность у младенцев достоверно больше по сравнению с детьми старшей возрастной группы.

Научно обоснованы подходы к профилактике и лечению периоперационных осложнений, в том числе применение ретробульбарной блокады при повторных вмешательствах у пациентов с тяжелым тригемино-кардиальным рефлексом в анамнезе.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено на достаточном по объему клиническом материале и имеет ретроспективный когортный дизайн. В исследование включены 214 детей с верифицированной интраокулярной ретинобластомой, которым в 2018-2023 гг. выполнено 664 сеанса СИАХТ. Представлены критерии включения и исключения, характеристика исследуемых групп, протокол предоперационного обследования и особенности анестезиологического обеспечения.

Для обработки результатов использованы современные методы медицинской статистики. Характер распределения количественных данных учитывался при выборе способа их представления и сравнительного анализа; качественные показатели оценивались с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для поиска прогностических пороговых значений использованы бинарная логистическая регрессия, ROC-анализ и индекс Юдена. Статистическая обработка выполнена в программной среде R.

Полученные результаты представлены последовательно, подтверждены статистическими расчетами и в целом соответствуют сформулированным задачам. Выводы логически вытекают из результатов собственного исследования. Практические рекомендации конкретны, направлены на стратификацию риска, профилактику и лечение жизнеугрожающих осложнений и могут быть использованы в специализированных центрах, выполняющих СИАХТ детям с ретинобластомой.

Достоверность и практическая значимость полученных данных подтверждаются внедрением разработанного протокола в повседневную работу отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Практическая значимость работы определяется возможностью повышения безопасности органосохраняющего лечения детей с ретинобластомой. Выделение клинически доступных факторов риска - возраста, массы тела и особенностей предыдущих процедур - позволяет еще на этапе планирования очередного сеанса СИАХТ определить пациентов, которым необходимо усиленное анестезиологическое наблюдение и предварительная готовность к интенсивной терапии.

Особенно важным для детской онкологии является анализ пациентов младше 6 месяцев. Доказано, что у этой категории детей тригеминно-кардиальный рефлекс протекает более длительно, что требует повышенной настороженности, однако само по себе не исключает возможность проведения СИАХТ при наличии соответствующего опыта и четко организованного анестезиологического обеспечения.

Автором разработан практический алгоритм действий при различных степенях выраженности рефлекса, предусматривающий расширенный мониторинг, своевременную коррекцию вентиляционных и гемодинамических нарушений, раннее применение адреномиметической поддержки и прекращение эндоваскулярной манипуляции при тяжелом течении. Отдельное место отведено ретробульбарной блокаде как способу профилактики повторного тяжелого рефлекторного ответа у определенной категории пациентов.

Результаты исследования доложены на профильных научных мероприятиях и внедрены в клиническую практику отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; акт внедрения в научную и практическую деятельность датирован 10 июля 2025 г.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 85 страницах текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 80 источников, из них 24 отечественных и 56 зарубежных. По результатам диссертационного исследования опубликованы 2 научные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена современным подходам к лечению ретинобластомы, роли СИАХТ в системе органосохраняющего лечения, а также возможным осложнениям данного метода. Представленный обзор позволяет сформировать целостное представление о состоянии проблемы и логично подводит к цели собственного исследования.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризован дизайн исследования, приведены критерии включения и невключения, представлены возрастные характеристики пациентов и структура выполненных процедур. Общая выборка составила 214 детей; совокупно проведено 664 сеанса СИАХТ. Отдельно выделена группа детей младше 6 месяцев, что представляется обоснованным ввиду особенностей физиологии и потенциально более высокого риска критических состояний у младенцев. В главе также описаны методы статистической обработки, включая регрессионный и ROC-анализ.

Глава 3 посвящена результатам исследования частоты, клинических проявлений и степени выраженности ТКР рефлекса. Автором установлено, что рефлекс регистрировался в 50% выполненных процедур. Наиболее высокая частота отмечена во время второго сеанса СИАХТ. По совокупности клинических критериев выделены легкая, средняя и тяжелая степени реакции, причем тяжелый вариант составил 21,1%. Представленные данные подчеркивают, что данное осложнение имеет не только анестезиологическое, но и непосредственное онкологическое значение, поскольку при выраженном течении может потребовать временного прекращения процедуры.

В следующем разделе собственных результатов проведен анализ возрастных особенностей. Показано, что у детей младше 6 месяцев продолжительность ТКР достоверно больше: медиана 9,00 минут против 1,50 минут у пациентов старше 6 месяцев. Изучена роль ретробульбарной блокады: у пациентов, имевших тяжелую реакцию при предыдущем сеансе, применение блокады при повторном вмешательстве сопровождалось уменьшением продолжительности рефлекса. Эти результаты имеют практическую ценность при планировании повторных процедур.

Заключительная часть собственных результатов посвящена поиску предикторов тяжелого ТКР. С использованием логистической регрессии и ROC-анализа определены пороговые значения возраста 24 месяца и массы

тела 12,5 кг. У детей с меньшей массой тела чаще регистрировались средняя и тяжелая степени рефлекса и была выше потребность в эпинефрине. Полученные результаты легли в основу предложенного автором алгоритма периоперационного ведения.

В заключении проведено обобщение результатов исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации содержат последовательный алгоритм предоперационной подготовки, проведения анестезии, мониторинга, коррекции кардиореспираторных нарушений и применения ретробульбарной блокады. В целом структура диссертации логична, материал изложен последовательно, работа хорошо иллюстрирована.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний, снижающих научную и практическую значимость диссертационной работы, не выявлено.

Заключение

В диссертационной работе Ковалевой Е. А. решена научная актуальная задача повышения безопасности высокотехнологического органосохраняющего лечения детей с ретинобластомой, на значительном клиническом материале установлены частота и степень выраженности ТКР рефлекса при СИАХТ, выявлены клинические факторы риска тяжелых форм, изучены особенности детей младше 6 месяцев, оценена эффективность ретробульбарной блокады и разработан протокол профилактики и лечения жизнеугрожающих осложнений. Полученные результаты имеют существенное научное и практическое значение для детской онкологии и анестезиологии-реаниматологии.

Диссертация Ковалевой Екатерины Анатольевны
«Анестезиологическое обеспечение при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой» является самостоятельным научно-квалификационным трудом и соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2006 г. № 335, от 220 марта 2002 года №426, от 11 сентября 2002 г. №539, от 26 октября 2003 года №786, от 25 января 2004г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Заведующий детским онкологическим отделением

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Кулева Светлана Александровна

«07» сентября 2026 г.

Контактные данные: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Контактный телефон: +7(812)43-99-555, E-mail: center.petrova@niioncologii.ru, www.niioncologii.ru/contact

Подпись д. м. н., доцента Кулевой Светланы Александровны удостоверяю:

Учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

доктор медицинских наук



Иванцов Александр Олегович

