

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Ковалева Екатерина Анатольевна

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
ПРИ СЕЛЕКТИВНОЙ ИНТРААРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ С РЕТИНОБЛАСТОМой**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Матинян Нуне Вануниевна

Доктор медицинских наук

Ушакова Татьяна Леонидовна

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1 Ретинобластома: этиология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, лечение | 12 |
| 1.2 Суперселективная интраартериальная химиотерапия | 16 |
| 1.3 Кардиореспираторные нарушения | 22 |
| 1.4 Лечение кардиореспираторных нарушений | 28 |
| 1.5 Профилактика кардиореспираторных нарушений | 31 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... | 33 |
| 2.1 Общие сведения..... | 33 |
| 2.2 Дизайн исследования..... | 33 |
| 2.3 Клиническая характеристика обследованных больных | 36 |
| 2.4 Статистический анализ | 40 |
| 2.5 Схема анестезиологического пособия участникам исследования | 40 |
| 2.6 Методика проведения ретробульбарной блокады | 42 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 45 |
| 3.1 Результаты показателей интраоперационного мониторинга и количества использованного адреналина | 47 |
| 3.2 Частота встречаемости тригеминокардиального рефлекса | 48 |
| 3.3 Степень выраженности тригеминокардиального рефлекса..... | 49 |
| 3.4 Результаты сравнения групп по возрасту..... | 54 |
| 3.5 Результаты данных интраоперационного периода у пациентов с ретробульбарной блокадой | 55 |
| 3.6 Модель прогноза влияния возраста пациента на развитие | 57 |
| тяжелой степени выраженности тригеминокардиального рефлекса | 57 |
| 3.7 Модель прогноза влияния веса пациента на развитие тяжелой степени выраженности тригеминокардиального рефлекса..... | 60 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 64 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 68 |
| ВЫВОДЫ | 70 |

| | |
|---|----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 71 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 74 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 76 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Поражение сетчатой оболочки при ретинобластоме (далее – РБ) связано с неопластической трансформацией клеток эмбрионального происхождения. Заболевание относится к жизнеугрожающим внутриглазным опухолям и регистрируется с частотой 1 случай на 15 000 живорождённых. В онкологической структуре детского возраста его удельный вес невелик (около 2%), однако среди злокачественных процессов органа зрения данная нозология доминирует, формируя до 90–95% наблюдений.

Подходы к лечению интраокулярных форм РБ эволюционировали в сторону органосохраняющих технологий. В этой парадигме ключевое место заняло селективное внутриартериальное введение химиопрепаратов (далее – СИАХТ), обеспечивающее направленную доставку цитостатиков. Высокая терапевтическая результативность метода обусловила его признание в профессиональной среде и закрепление в качестве стандарта. Вместе с тем клиническая практика показывает, что вмешательство сопряжено с риском осложнений, затрагивающих как системные функции организма, так и локальные структуры глаза и центральной нервной системы.

Системные неблагоприятные эффекты чаще проявляются при использовании комбинированных схем с последовательным введением двух или трёх препаратов; в этих случаях вероятно развитие миелосупрессии. Отдельный блок осложнений связан с сосудистым доступом через бедренную артерию:

- кровоизлияние в паховой области;
- тромбоз с последующей ишемией конечности.

Нарушения мозгового кровотока могут проявляться инсультом, судорожными реакциями либо очаговой неврологической симптоматикой. Местные изменения затрагивают периорбитальные ткани и глазное яблоко:

фиксируются переходящий отёк век, птоз, отклонение положения глаза, а также участки некроза мягких тканей [3].

Отдельного рассмотрения требует тригемино-кардиальный рефлекс (ТКР), возникающий при манипуляциях в области глазной артерии (a. ophthalmica). На этапе катетеризации возможно резкое угнетение дыхательной функции, обусловленное бронхо- и альвеолоспазмом. При задержке коррекции состояние прогрессирует: формируются брадикардия и асистолия, что может завершиться остановкой кровообращения. Таким образом, даже при высокой эффективности СИАХТ сохраняется фактор, ограничивающий её безопасное применение.

Клиническое ведение пациентов с РБ требует от анестезиолога не только технического владения различными вариантами анестезии, включая регионарные методы, но и готовности к немедленной коррекции критических состояний. Эффективность вмешательства в значительной степени определяется способностью своевременно распознавать осложнения и проводить интенсивную терапию, направленную на их купирование.

Степень разработанности

Органосохраняющая тактика при интраокулярной ретинобластоме получила новый инструментарий: локальные методы доставки химиопрепарата решают две противоположные задачи — концентрация вещества в зоне опухоли возрастает, тогда как общее токсическое воздействие на организм сокращается. Одним из эффективных методов локальной терапии является СИАХТ. Однако во время ее проведения встречаются кардиореспираторные нарушения, возникающие у 20–30% пациентов. Остаются нерешенными вопросы о возможных факторах риска развития данных жизнеугрожающих осложнений и возможных способах их профилактики. В данном исследовании мы сосредоточились на оценке факторов риска и повышению безопасности анестезиологического обеспечения СИАХТ.

Цель исследования

Повышение безопасности и эффективности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой.

Задачи исследования

1. Определить особенности течения анестезиологического обеспечения, частоту возникновения и выраженность осложнений у детей с РБ, их связь с ТКР при проведении СИАХТ через глазную артерию.
2. Определить основные прогностические критерии и факторы риска, способствующие возникновению тяжелого ТКР.
3. Выявить влияние количества процедур СИАХТ на степень выраженности ТКР у детей до 6 месяцев, определить факторы риска.
4. Разработать алгоритм действий при развитии ТКР разной степени выраженности.
5. Разработать алгоритм профилактики и лечения осложнений периоперационного периода с применением методов регионарных блокад.

Научная новизна

Впервые в России была проведена комплексная оценка частоты и степени тяжести тригемино-кардиального рефлекса при проведении селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой.

Осуществлено научное обоснование стратегии профилактики и лечения осложнений интраоперационного периода при проведении селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой.

Выполнено научное обоснование высокой эффективности и безопасности разработанного протокола периоперационного введения пациентов разных

возрастных групп, выявлены особенности введения больных детей в возрасте до 6 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволили повысить безопасность и улучшить качество проведения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой, выявили возможные факторы риска, влияющие на частоту и степень выраженности тригемино-кардиального рефлекса.

На основании проведенных исследований доказана эффективность разработанной схемы проведения анестезиологического обеспечения, профилактики и лечения проявлений тригемино-кардиального рефлекса у детей с ретинобластомой.

Разработанный метод лечения проявлений тригемино-кардиального рефлекса позволяет повысить эффективность периоперационной защиты, минимизировать возможные осложнения, ускорить послеоперационное восстановление ребенка с использованием регионарных методов обезболивания.

Методология и методы исследования

Исследование построено по ретроспективному когортному принципу и охватывает анестезиологическое обеспечение селективной интраартериальной химиотерапии, а также профилактику и коррекцию жизнеугрожающих осложнений у детей с ретинобластомой. Выборка составила 214 пациентов, которым была назначена селективная интраартериальная химиотерапия. Субпопуляционный анализ разделил выборку на две группы по возрастному критерию: дети старше 6 месяцев и дети младше 6 месяцев.

Методологическая основа работы объединяет два уровня. Первый — общенаучные методы: наблюдение, анализ, синтез, описание. Второй — инструменты доказательной медицины:

- клинический метод;
- инструментальная диагностика;
- статистическая обработка данных.

Теоретическую опору составили публикации российских и зарубежных авторов по локальному лечению ретинобластомы у детей, селективной интраартериальной химиотерапии и жизнеугрожающим состояниям, прежде всего тригеминокардиальному рефлексу, возникающему в ходе лечения. Статистическая обработка массива выполнена в лицензированном программном обеспечении. По итогам анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Наибольший процент развития ТКР (48,5%) отмечается во время второй процедуры СИАХТ: практически у каждого второго пациента возникал ТКР различной степени выраженности. Каждый пятый ребенок с РБ (21%) имел тяжелую степень выраженности рефлекса.
2. Длительность рефлекса у детей младше 6 месяцев достоверно дольше и составляет 9.00 ± 8.49 ; 9.00 (6.00, 12.00) минут против 1.55 ± 0.91 ; 1.50 (1.00, 2.00) минут у детей старшей возрастной группы, $p=0.041$.
3. Применение ретробульбарной блокады для профилактики и лечения тяжелой степени выраженности ТКР сопровождалось достоверным уменьшением длительности ТКР: 1.14 ± 0.82 ; 1.00 (0.48, 1.50) минут против 2.42 ± 3.13 ; 2.00 (1.00, 2.75) минут у пациентов с общей анестезией, $p=0.010$.
4. Выявлены факторы риска развития тяжелых форм ТКР, такие как возраст младше 24 месяцев и вес менее 12,5 кг.
5. На основании выявленных факторов риска и выстроенного алгоритма действий при разной степени выраженности ТКР и внедрен протокол проведения анестезиологического обеспечения с применением адреномиметика, обладающего

α и β -миметическим эффектом при СИАХТ у детей с РБ, для предотвращения и лечения жизнеугрожающих осложнений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей:

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований п. 5 Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов; п.6 Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии;

3.1.12. Анестезиология и реаниматология, направлению исследований: п. 1 Механизмы, методы, фармакологические и технические средства общей, регионарной и местной анестезии; п. 2 Анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов в специализированных разделах медицины; п. 3 Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение болевых синдромов; п. 4 Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний; п. 8 Оказание помощи по профилю анестезиологии и реаниматологии новорожденным и пациентам детского возраста; п. 13 Методы и средства мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма.

Степень достоверности и апробация результатов

Эмпирическая база сформирована в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, функционирующем в составе НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Репрезентативность полученных результатов обеспечена объёмом клинических наблюдений и применением актуальных диагностических и аналитических подходов, соотнесённых с целевой установкой исследования и сформулированными задачами. Теоретические положения, итоговые обобщения и прикладные рекомендации выведены из эмпирического материала, представленного в таблицах и графических иллюстрациях. Обработка данных, а также последующее толкование результатов выполнены с использованием современных инструментов статистики и методов анализа информации.

Практическая значимость работы подтверждена её внедрением в клиническую деятельность профильного отделения анестезиологии-реанимации того же научно-клинического центра; соответствующий акт датирован 10 июля 2025 г.

Обсуждение результатов проведено в формате междисциплинарного заседания с участием профильных подразделений:

- детского онкологического отделения №1 (химиотерапия новообразований торакоабдоминальной локализации);
- детского онкологического отделения №3 (лечение опухолей области головы и шеи);
- детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста);
- детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова;
- отделения опухолей головы и шеи, а также отделения анестезиологии и реанимации НИИ клинической онкологии имени Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Заседание состоялось 25 ноября 2025 года.

Результаты диссертационного исследования доложены на научных мероприятиях:

1. Научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов «Интервенционные радиологические вмешательства у больных с опухолями головы и шеи», 27–29 мая 2025, «Особенности анестезиологического обеспечения при эндоваскулярных вмешательствах у детей»;
2. XIII Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи», 4–6 июня 2025, «Лечение ретинобластомы без боли»;
3. VI объединенный конгресс РОДОГ, 27–29 ноября 2025, «Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев».

Публикации по теме диссертации

Соискатель — автор 13 опубликованных работ. По результатам диссертационного исследования опубликовано 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 85 страницах текста. Содержит 14 таблиц, 17 рисунков, список литературы содержит ссылки на 24 отечественных источника и 56 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ретинобластома: этиология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, лечение

Ретинобластома (РБ) — это редкая опухоль глаза у детей, которая возникает в сетчатке и представляет собой наиболее распространенное внутриглазное злокачественное новообразование детского возраста [29].

Частота возникновения РБ составляет один случай на 15 000 живорождённых; ежегодное число впервые выявленных пациентов достигает 8 000–10 000. Эпидемиологические наблюдения не выявляют зависимости от региона проживания, расовой принадлежности либо пола. Возраст манифестации различается: при наследственном варианте заболевание проявляется преимущественно в течение первого года жизни, при спорадическом — после двух лет; до четырёхлетнего возраста фиксируется около 80% всех случаев [65]. При своевременном выявлении и корректно выбранной лечебной тактике выживаемость приближается к 100%. В структуре онкопатологии детского возраста доля заболевания составляет 2,3–4,5%, тогда как среди внутриглазных опухолей у детей показатель достигает 85–90% [22].

Клинические формы различаются по характеру поражения органа зрения и имеют различное значение для прогноза и лечения:

- односторонний вариант, при котором патологический процесс ограничен одним глазом, встречается в 60–75% наблюдений;
- двустороннее поражение регистрируется у 25–40% пациентов [68].

Данное разграничение отражает не только анатомические особенности, но и влияет на выбор лечебной стратегии.

Патогенез связан с изменениями в гене *RB1*. Мутационные события могут происходить в клетках сетчатки с формированием опухолевого клона либо присутствовать во всех клеточных линиях организма при герминальном варианте. В последнем случае затрагиваются также половые клетки, что делает возможной

передачу патологического аллеля потомству. Вероятность передачи мутации потомству составляет 50%, что делает медико-генетическое консультирование обязательным этапом планирования семьи для носителей. Помимо ретинобластомы, у носителей герминальной мутации существенно возрастает риск развития остеосаркомы, новообразований мочевого пузыря, молочной железы, лёгкого и меланомы — обстоятельство, требующее пожизненного онкологического наблюдения [9, 20].

Онкосупрессорный ген *RBI* картирован на 13-й хромосоме в локусе 13q14.2 и структурно организован в 27 экзонов [23]. Продуктом его экспрессии служит белок pRB — ингибирующий регулятор клеточного цикла, утрата функции которого снимает барьер на пути неконтролируемой пролиферации [23]. Формирование наследственного варианта объясняется моделью Кнудсена: первый мутационный этап реализуется на герминальном уровне, второй возникает в соматической клетке, что запускает опухолевый рост [66]. При спорадическом течении оба события ограничены клетками сетчатки.

Герминальные изменения выявляются приблизительно в 40% случаев и присутствуют в гетерозиготном состоянии, формируя предрасположенность и возможность семейной передачи заболевания [62].

В редких клинических ситуациях структурные нарушения данного гена ассоциированы с развитием внутричерепных опухолей — так называемой трилатеральной формы, при которой двустороннее поражение глаз сочетается с неоплазией шишковидной железы (пинеалобластомой), морфологически сходной с основной опухолью. Дополнительный очаг может распространяться на срединные отделы головного мозга.

Трилатеральный вариант выявляется преимущественно у детей младше четырёх лет. Последовательность клинических проявлений переменна: внутричерепное поражение может предшествовать офтальмологическим изменениям, возникать одновременно с ними либо диагностироваться после выявления двустороннего процесса. Частота достигает 5–10% у пациентов с

бинокулярным поражением; течение характеризуется высокой агрессивностью и значительным уровнем летальности [67].

С морфологических позиций заболевание относится к злокачественным новообразованиям нейроэктодермального происхождения, формирующимся из клеток эмбриональной сетчатки [16].

Рост РБ морфологически реализуется в четырёх вариантах — экзофитном, эндофитном, смешанном и диффузном. Прогностически наиболее тяжёлыми считаются первый и третий из перечисленных; эндофитная форма оставляет наибольшие шансы на сохранение органа.

Опухоль долгое время развивается без отчётливой симптоматики. Первые признаки появляются, когда процесс достигает центральной зоны сетчатки либо, когда объём новообразования начинает сказываться на остроте зрения. Косоглазие — характерный ранний сигнал именно центральной локализации. Лейкокория, именуемая симптомом «кошачьего глаза», формируется за счёт отражения светового потока от поверхности очага и считается наиболее распространённым проявлением поздней стадии. Паралитический мидриаз — стойкое расширение зрачка с выпадением световой реакции — возникает на фоне вторичной отслойки сетчатки. Гемофтальм представляет собой кровоизлияние в стекловидное тело. Рубеоз радужки — патологическая неоваскуляризация радужки и угла между роговицей и радужкой — развивается в ответ на кислородное голодание сетчатки: новообразованные сосуды перекрывают отток водянистой влаги, внутриглазное давление нарастает, что последовательно приводит к вторичной неоваскулярной глаукоме и буфтальму. Прорастание в орбиту сопровождается экзофтальмом, болевым синдромом, гиперемией и симптомом псевдогипопиона [15].

Система ABC для классификации интраокулярной РБ принята в Амстердаме в 2001 г. Её практическая функция — стратификация пациентов по группам с целью выбора органосохраняющей тактики; при двустороннем процессе каждый глаз оценивается независимо. В 2017 г. AJCC выпустил 8-ю редакцию классификации TNM, в которую применительно к ретинобластому

введена категория «Н» (heritable trait), фиксирующая наследственную природу заболевания [30].

Выбор лечебной стратегии по системе ABC строится на совокупности факторов: одно- или двустороннее поражение, размер опухоли и её положение внутри глаза, характер распространения — интра- или экстраокулярный, угроза зрительной функции, наследственный статус [59].

Весь арсенал методов лечения РБ делится на органосохраняющие и органоуносящие. Противопоказаниями к органосохраняющему подходу служат вторичные осложнения — увеит, глаукома, гемофтальм, катаракта, — а также поражение переднего отрезка, гифема, субатрофия глазного яблока и экстрабульбарное распространение процесса. Энуклеация выполняется на первом этапе исключительно при возможности радикального удаления; если это условие не выполнено, операции предшествует системная полихимиотерапия. Регионарные и отдалённые метастазы также исключают сохранение органа [2].

Группа E по классификации ABC — граница, за которой органосохраняющий подход утрачивает смысл: глаз удаётся сохранить лишь в 0–29–35% наблюдений [39]. При группах A, B, C и D, где распространённость процесса меньше, органосохраняющее лечение остаётся методом выбора. В работе с малыми и средними интраокулярными опухолями применяются методы фокального воздействия — брахитерапия, криотерапия, лазерокоагуляция, транспупиллярная термотерапия.

Лечение РБ не стоит на месте, и конкретные протоколы варьируются от центра к центру. При этом иерархия целей остаётся устойчивой: первоочередная задача — сохранение жизни и предупреждение метастазирования, затем — сохранение глазного яблока, после — максимально возможная реабилитация зрения. При выявлении заболевания на локализованной внутриглазной стадии современные схемы обеспечивают высокие показатели выживаемости. Выбор терапевтической тактики определяется стадией по международной классификации РБ, а также наличием или отсутствием экстраокулярных клинических факторов [17, 32, 60, 74].

До 1996 г., когда в мировую практику вошёл протокол неoadьювантной химиотерапии, существенно расширивший показания к органосохраняющему вмешательству, арсенал лечения интраокулярной РБ у детей фактически сводился к двум методам — энуклеации и дистанционной лучевой терапии [1, 2].

Расширение органосохраняющих возможностей потребовало выхода за рамки брахитерапии, криотерапии, лазерокоагуляции и транспупиллярной термотерапии. В практику активно внедряются методы локальной химиотерапии, повышающие биодоступность препарата и одновременно снижающие системную токсичность. Доставка лекарственного агента непосредственно к очагу реализуется несколькими путями, наиболее результативными из которых признаны селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия. Субконъюнктивальные и субтеноновые инъекции, а также витреальная хирургия с интравитреальной ирригацией химиопрепарата применяются в качестве дополнительных опций [36, 57].

Идея доставки химиопрепарата непосредственно в артериальное русло при РБ впервые была реализована Reese в 1954 г.: авторы вводили алкилирующий агент триэтиленмеламин путём прямых инъекций в ВСА [78]. Спустя несколько десятилетий японские исследователи усовершенствовали подход, разработав протокол селективной инфузии мелфалана с одновременной дистальной окклюзией ВСА баллонным катетером.

Сравнение СИАХТ с системным введением препаратов выявило преимущество первой по трём направлениям: органосохраняющая эффективность при РБ групп D и E оказалась выше, системная токсичность — ниже, а суммарная продолжительность лечебного курса сократилась [54].

1.2 Суперселективная интраартериальная химиотерапия

Принцип метода — создание высокой локальной концентрации цитостатика непосредственно в опухолевом очаге при минимальном системном воздействии.

Химиопрепарат доставляется через микрокатетер, установленный в глазную артерию трансфеморальным эндоваскулярным доступом [26].

Техническое решение, лежащее в основе современной СИАХТ, описано Т. Yamane et al. по материалам 563 процедур у 187 пациентов с интраокулярной РБ. Супертонкий катетер проводился через бедренную артерию и ВСА до устья глазной артерии; точное позиционирование кончика исключало необходимость баллонной окклюзии, обеспечивая прицельную доставку цитостатика [80]. Принципиальный шаг в эволюции методики сделали D.H. Abramson et al.: отказавшись от устьевого введения, они перешли к суперселективной катетеризации проксимального отдела глазной артерии, что позволило добиться более равномерного распределения препарата по сосудистому руслу сетчатки и сосудистой оболочки [73].

Разграничение этих двух подходов принципиально: устьевое введение сопряжено с риском рефлюкса препарата в ВСА и неравномерного орошения опухоли, тогда как суперселективная техника минимизирует оба недостатка.

В России СИАХТ применяется с 2011 г. — первоначально в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва) [2]. Параллельное освоение методики двумя профильными центрами отразило сложность процедуры: успешное выполнение требует онкологической и нейроинтервенционной компетенций одновременно.

Существующие технические варианты СИАХТ различаются по механизму создания депо препарата.

– Микробаллонная техника (Рисунок 1): баллон-окклюдер устанавливается в ВСА дистальнее устья глазной артерии, временно прерывая антеградный кровоток; химиопрепарат вводится проксимальнее баллона и под давлением перфузирует глазничный бассейн. Метод обеспечивает предсказуемое заполнение, однако требует полной остановки кровотока, что ограничивает время экспозиции и создаёт дополнительную ишемическую нагрузку.



а



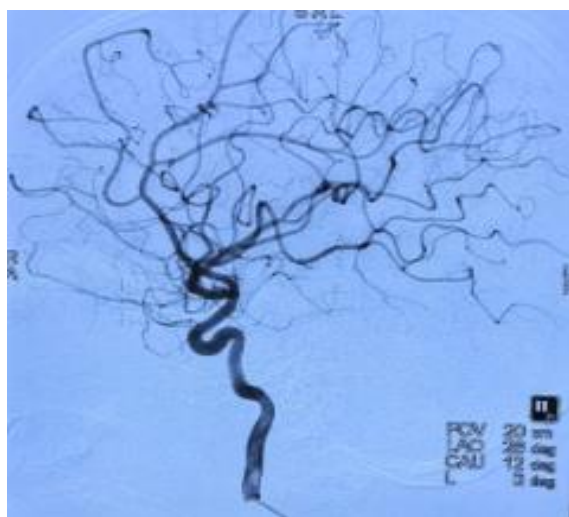
б

а – каротидная ангиография ВСА для определения сосудистой анатомии;

б – каротидная ангиография ВСА при раздутом баллоне, кровоток перераспределен в глазную артерию.

Рисунок 1 – Микробаллонная техника селективной интраартериальной химиотерапии (собственный архив автора)

– Микрокатетерная техника представлена на рисунке 2.



а



б

а – каротидная ангиография ВСА для определения сосудистой анатомии;

б – суперселективная катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера.

Рисунок 2 – Микрокатетерная техника селективной интраартериальной химиотерапии (собственный архив автора)

Микрокатетерная техника: суперселективная катетеризация глазной артерии — либо непосредственная, либо через коллатеральные ветви наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении — позволяет вводить препарат без окклюзии магистрального сосуда. Сохранение антеградного кровотока снижает ишемический риск и расширяет терапевтическое окно процедуры.

Показания для проведения СИАХТ определяет онкоофтальмолог:

1. первичная интраокулярная РБ групп С и D, поражающая хотя бы один глаз;
2. рефрактерные и рецидивные интраокулярные формы РБ на фоне или после окончания запланированного лечения.

Абсолютные противопоказания к проведению СИАХТ были сформулированы С. Shields et al:

- младенческий возраст до 4 месяцев;
- проращение опухолевой ткани в зрительный нерв, хориоидею, склеру или орбиту;
- генерализация процесса либо утрата прозрачности преломляющих сред, при которой фундоскопия невыполнима;
- декомпенсация функции органов, исключая безопасное проведение вмешательства [51].

Граница в 4 месяца с самого начала носила экспертный, а не доказательный характер. Работа Chen et al. [49] предоставила аргументы против её абсолютизации: 27 процедур у детей до 3 месяцев жизни завершились без осложнений, по истечении 28,3 месяца наблюдения регрессия подтверждена в 12 из 13 глаз, летальность и метастазирование равны нулю. Ограничение очевидно — горизонт наблюдения слишком мал для суждений об отдалённом прогнозе, а независимых воспроизводящих работ в публикационном пространстве не появилось.

Собственная серия наблюдений формировалась с декабря 2017 г. по ноябрь 2020 г.: 19 детей с верифицированной одно- или двусторонней интраокулярной

РБ, установленной в первые 6 месяцев жизни, прошли первичную либо вторичную СИАХТ — 63 сеанса в совокупности. Технический успех катетеризации достигнут в каждом из 63 вмешательств. Потребность в дополнительном органосохраняющем воздействии после завершения СИАХТ возникла применительно к 20 из 26 глаз; лучевая терапия дистанционными методами не использовалась ни разу. Двусторонняя энуклеация выполнена одному пациенту, однако её причиной стали осложнения брахитерапии, а не неэффективность СИАХТ. Цереброваскулярных событий, неврологического дефицита, экстраокулярной прогрессии и гематогенного распространения в когорте не зафиксировано.

Отдалённый период обнаружил угрозу, характерную для наследственных форм заболевания. Трилатеральная РБ с метахронной пинеобластомой диагностирована у троих из 19 участников исследования. У четвёртого пациента — носителя семейной двусторонней РБ — через 5 лет 6 месяцев после первичного диагноза инструментально выявлена инцидентома в проекции подкорковых узлов правого полушария. Смерть двух пациентов была обусловлена прогрессией трилатеральной формы болезни, а не первичной опухолью. Показатели выживаемости за пятилетний период: общая — $87,4 \pm 8,4\%$, сохранность органа зрения — $91,6 \pm 5,7\%$ [21].

Техническая специфика СИАХТ определяется необходимостью повторных катетеризаций: бедренная артерия пунктируется при каждом сеансе, после чего выполняется эндоваскулярный доступ к глазной артерии. Бедренный доступ считается предпочтительным, однако у детей до 3 месяцев просвет сосуда лишь незначительно превышает диаметр катетера — отсюда повышенный риск технической неудачи и сосудистых осложнений. Вопрос о том, является ли этот анатомический фактор реальным клиническим ограничением или преодолимой трудностью, остаётся открытым.

Технические противопоказания к процедуре образуют отдельный перечень, не совпадающий с онкологическими критериями исключения:

- невозможность пункции бедренной артерии, в частности при морбидном ожирении;
- патологическая извитость ВСА;
- атипичное отхождение глазной артерии;
- некупируемая эпилепсия в анамнезе;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, не поддающаяся коррекции;
- некорригируемые коагулопатии.

Последовательность подготовительных и интраоперационных манипуляций регламентирована патентом «Способ селективной доставки химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей» [13, 18].

Фармакологическую основу СИАХТ составляют три препарата — мелфалан, топотекан и карбоплатин. Мелфалан занимает центральное место в интраартериальных режимах: его приоритет при интраокулярной РБ подтверждён как широкой клинической практикой [79], так и специальным исследованием Inomata и Kaneko [80]. Топотекан подключают для усиления противоопухолевого ответа в комбинации с мелфаланом [50]. Карбоплатин резервируется для двух ситуаций: рефрактерность опухоли к монотерапии каждым из первых двух агентов [79] и отсутствие регрессии после одно- или двухкомпонентной СИАХТ либо системной внутривенной химиотерапии — в этом случае применяется тройная схема мелфалан+топотекан+карбоплатин [19, 52]. При двусторонней РБ карбоплатин используют в режиме «тандемной терапии».

С момента введения в практику Т. Yamane et al. в 2004 г. СИАХТ утвердилась в качестве терапии первой линии — прежде всего при распространённых односторонних опухолях. По сравнению с системной химиотерапией метод обеспечивает более высокую частоту сохранения глазного яблока при запущенных формах и существенно снижает риск ототоксичности и нейротоксичности. Стандартный курс предусматривает 3–4 ежемесячных цикла; СИАХТ может выступать как самостоятельным, так и дополнительным методом лечения [62]. Неотъемлемый компонент планирования — дозиметрический

контроль флюороскопической нагрузки на внутренние органы. Guasti et al. предложили расчётный метод оценки поглощённых доз радиации, позволяющий оптимизировать лечебный протокол с учётом индивидуального радиационного риска [34].

Первоначальная оценка безопасности СИАХТ, сложившаяся на основе японского опыта, была в целом благоприятной: осложнения встречались редко и сводились преимущественно к гемофтальму, атрофии пигментного эпителия сетчатки, её отслойке и микроэмболиям. Картина усложнилась по мере накопления данных из других центров — в литературе начали появляться описания кардиореспираторных нарушений (КРН), развивающихся непосредственно в ходе процедуры.

Частота и выраженность КРН варьировали в зависимости от дизайна исследования. Phillis et al. зафиксировали респираторные изменения в 24% наблюдений [34]. Ретроспективный анализ Kato et al. [28] показал более высокую цифру: у 64% пациентов регистрировалось выраженное падение лёгочной податливости — способности лёгких растягиваться в ответ на прирост давления в дыхательных путях [54]. Снижение этого показателя нередко влекло за собой брадикардию с последующей гемодинамической нестабильностью. Показательна и временная характеристика реакции: первоначально предполагалось, что КРН манифестируют начиная со второй или более поздней катетеризации глазной артерии. Наблюдение Eric A. Harris опровергло эту закономерность — нарушения были зафиксированы уже в рамках первого курса лечения [43].

1.3 Кардиореспираторные нарушения

У 20-30% пациентов, проходящих СИАХТ, интраоперационно регистрируются КРН [44]. Симптоматика внешне воспроизводит клинику бронхоспазма либо анафилаксии, однако пусковой момент принципиально иной: нарушения возникают в ответ на механическое введение катетера в глазную артерию — без какой-либо инфузии через него [34]. Отсюда следует, что

патогенетическую основу феномена составляет не фармакологическое, а рефлекторное воздействие; в литературе состояние обозначается как вегетативный кардиореспираторный рефлекс, или ТКР.

Скорость развёртывания симптомов, их столь же стремительный регресс и немедленный ответ на эпинефрин формально укладываются в бронхоспастическую модель. Один признак разрушает эту логику — аускультативная картина остаётся немой: хрипы не выслушиваются. Объяснить острое падение лёгочного комплайенса без этого маркера можно двумя путями: ригидностью грудной стенки или не кардиогенным отёком лёгких.

Первая гипотеза лишена весомой поддержки. Нервно-мышечная блокада, рутинно применяемая при общей анестезии, устраняет мышечный компонент жёсткости — тем самым ригидность грудной стенки становится маловероятным объяснением. Острый отёк лёгких на первый взгляд выглядит убедительнее: интраоперационный гипокинез сердца при рентгеноскопии, описанный J.H. Scharoun, J.H. Han и P. Gobin, согласуется с этим механизмом. Тем не менее три обстоятельства опровергают диагноз: пенистая мокрота не появляется, симптоматика исчезает сразу после введения эпинефрина, послеоперационная респираторная функция восстанавливается полностью.

Сочетание артериальной гипотонии с падением лёгочного комплайенса создаёт видимость анафилактоидной реакции, однако несколько обстоятельств разрушают эту версию:

- превентивное использование антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов не устраняло возникновения нарушений;
- триптаза во всех случаях оставалась в пределах референсных значений;
- бронхоспазм и падение АД разведены во времени: гипотония формируется спустя несколько минут как производная нарастающей гипоксемии, а не как самостоятельный компонент реакции;
- эритема и крапивница встречались крайне редко.

Вместе с тем полное исключение аллергической природы остаётся невозможным. Описаны единичные наблюдения затяжной рефрактерной

гипотонии, при которых триптаза давала положительный результат [2], реакция на контрастный препарат верифицирована в литературе, пусть и в единичных случаях [71]. Если снижение АД манифестировало после введения контраста, аллергия сохраняет место в дифференциально-диагностическом ряду [48].

Нейрорефлекторная гипотеза, тем не менее, выглядит предпочтительнее. Три обстоятельства работают в её пользу: КРН воспроизводимо совпадают по времени с началом манипуляций в бассейне ВСА и ОСА, развиваются стремительно и столь же быстро исчезают. Механизм, лежащий в основе этой закономерности, остаётся предметом изучения [71]. Рассматриваются три рефлекторных пути.

Окулокардиальный рефлекс (ОКР) запускается механическим воздействием на глазное яблоко; реализация — урежение ЧСС. Аfferентное звено формирует глазная ветвь тройничного нерва (V1), эfferентное — *n. vagus*.

Принципиально иная картина характерна для окулореспираторного рефлекса (ОРР). Пусковым стимулом выступает не давление, а тракция глазодвигательных мышц; вегетативный ответ разворачивается в дыхательной, а не сердечной плоскости — брадикардия либо полная остановка дыхания. Воспроизводится рефлекс у пациентов на спонтанном дыхании при операциях по коррекции косоглазия. Вагусный компонент, определяющий природу ОКР, в патофизиологии ОРР отсутствует [63].

Рефлекс ныряния по эволюционному возрасту превосходит оба механизма и выявляется у большинства млекопитающих. Температурный раздражитель — холодная вода на коже лица — формирует устойчивую триаду: падение ЧСС, апноэ, спазм периферических сосудов. Аfferентный сигнал достигает центра по глазной ветви тройничного нерва через передний этмоидальный нерв (Рисунок 3) [71].

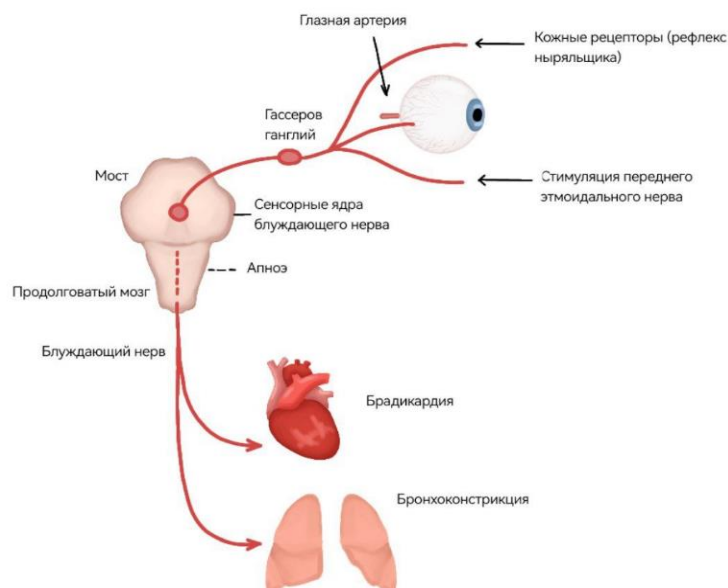


Рисунок 3 – Предполагаемый механизм сердечно-легочных изменений при СИАХТ

Апноэ, брадикардия, бронхоконстрикция — реализуется через единый механизм: раздражение тригеминальных афферентов. Продвижение микрокатетера по просвету ВСА или ОСА создаёт локальный механический стимул для рецепторов сосудистой стенки; сигнал уходит по афферентным волокнам тройничного нерва, а ответная реакция замыкается через блуждающий нерв на лёгких и миокарде. У детей раннего возраста этот путь особенно уязвим: тригеминальные афференты работают в режиме высокочувствительных барорецепторов, и даже умеренный прирост давления при введении катетера или инфузии препарата оказывается достаточным для запуска каскада. Вагусно-тригеминальные соединения, по всей видимости, и образуют анатомический субстрат вегетативного ответа на глазничную инфузию [25, 75].

Пусковой стимул всегда механический и всегда связан с глазной артерией — либо продвижение катетера при селективной микрокатетеризации, либо нагнетание контраста в ходе суперселективной ангиографии. Временное окно реакции фиксировано: от момента воздействия до манифестации симптомов проходит не более 5 минут, позже рефлекс не срабатывает никогда. Существенная закономерность состоит в том, что отсутствие реакции на первичную

катетеризацию и начальную ангиографию надёжно предсказывает её отсутствие до конца сеанса. Повторного эпизода в рамках одной процедуры не зарегистрировано — рефлекс гасится по механизму тахифилаксии [31].

Патофизиологический каскад ТКР разворачивается ступенчато. Лёгочное сосудистое сопротивление скачкообразно возрастает, давление в лёгочной артерии повышается, правожелудочковая постнагрузка увеличивается — ударный объём правого желудочка падает, сердечный выброс снижается, развивается артериальная гипотония [55]. Еще ухудшается растяжимость лёгочной ткани, что приводит к снижению EtCO₂ и SpO₂, минутная вентиляция сокращается, право-левое шунтирование нарастает. Без экстренного вмешательства совокупность перечисленных изменений приобретает жизнеугрожающий характер.

Педиатрические пациенты реагируют на падение лёгочного комплайенса принципиально иначе, чем взрослые, и физиологическое объяснение этому дают Hines & Marshall [72]. Потребление кислорода у ребёнка вдвое превышает взрослый показатель в пересчёте на килограмм массы тела, поэтому любое вентиляционное нарушение переходит в гипоксемию стремительно. Второй фактор — биомеханика грудной клетки. У новорождённых костная основа грудины и рёбер развита слабо, стенка остаётся высококомплаентной, а «пружинящий» механизм, создающий отрицательное давление в начале вдоха, работает со значительно меньшей силой, чем у взрослого. Практическое следствие: функциональная остаточная ёмкость — объём воздуха, удерживаемого в лёгких после пассивного выдоха, у младенца вплотную приближается к ёмкости закрытия, то есть к тому объёму, при котором дыхательные бронхиолы спадаются. В конце выдоха мелкие дыхательные пути коллабируют, альвеолы выключаются из вентиляции, вентиляционно-перфузионное соотношение нарушается — гипоксемия нарастает в считанные минуты. Взрослая грудная стенка с её высокой эластичностью обеспечивает существенно большую функциональную остаточную ёмкость и тем самым создаёт буфер, которого у новорождённого просто нет [72]. Понимание этих различий составляет основу безопасной педиатрической анестезии.

Попытки предсказать развитие КРН в ходе СИАХТ у детей с РБ пока не принесли результата. Четыре кандидата на роль предиктора — двустороннее поражение, номер процедуры по счёту, положение микрокатетера в момент манифестации ТКР, продолжительность сеанса — прошли проверку многофакторным анализом и не подтвердили прогностической ценности. Отдельно тестировалась гипотеза о недостаточной глубине анестезии: стандартизированный протокол с углублённой анестезией и анальгезией не снижал частоту ТКР [63].

Единственная переменная, заслуживающая внимания — возраст. Lima M.F. с соавт. установили это на материале 256 процедур СИАХТ: общая частота осложнений составила 12,5%, однако распределение оказалось неравномерным — у детей первого года жизни ТКР развивался в 2,7 раза чаще, чем у пациентов старшего возраста ($p < 0,05$), тогда как масса тела на частоту не влияла [33]. Bastien Marti, Aziz Chaouch et al. пришли к схожему выводу в ретроспективном одноцентровом исследовании (195 пациентов, 578 процедур): помимо младшего возраста, риск повышала большая продолжительность вмешательства, а также катетеризация глазной артерии через ветви наружной сонной артерии [41].

Исследование Youn J. Cho и соавторов [45] показало, что индекс кислородного резерва (ИКР) был достоверно ниже у пациентов с КРН по сравнению с пациентами без нарушений на протяжении всей процедуры ($p=0,005$). Пациенты со значительно более низким индексом кислородного резерва, который указывает на более низкое PaO_2 , могут быть склонны к респираторным инцидентам, таким как снижение податливости легких или десатурация. Таким образом, низкие значения ИКР могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятных кардиореспираторных реакций во время катетеризации глазной артерии; мониторинг ИКР может позволить врачам предсказать неблагоприятные события до критического ухудшения. Однако авторы не смогли определить предельное значение ИКР для прогнозирования неблагоприятных кардиореспираторных событий во время катетеризации глазной

артерии (в основном из-за небольшого количества пациентов, необходимы дальнейшие исследования).

1.4 Лечение кардиореспираторных нарушений

Единого протокола лечения и профилактики ТКР не выработано. Исследования, проверявшие гипотезу о протективной роли глубины анестезии и системной анальгезии, результата не дали: тяжёлые КРН фиксировались в 20% процедур суперселективной артериальной химиотерапии РБ даже на фоне стандартной глубокой анестезии, преимущественно в форме выраженного бронхоспазма [44].

В 2017 г. Jacques H.S., Jung H.H. и Pierre Y. опубликовали первый структурированный протокол анестезиологического обеспечения СИАХТ. Его компоненты:

- индукция и поддержание севофлюраном при МАК 1;
- рокуроний 0,6 мг/кг после индукции для миорелаксации;
- орошение ипсилатерального носового хода оксиметазолином 0,05%;
- переход на 100% кислород с момента пункции кожи под интраартериальный катетер; – дексаметазон 0,5 мг/кг при повторных сеансах;
- гепарин 80 ед/кг инфузионно после катетеризации бедренной артерии;
- эпинефрин 0,5–1 мкг/кг при нарастании лёгочного сопротивления (Таблица 1) [71].

Таблица 1 – Препараты, используемые для проведения анестезии при СИАХТ [71]

| Медикамент | Комментарий |
|--------------------------------|---|
| Севофлюран | 1 минимальная альвеолярная концентрация |
| Рокурониум бромид 0.6 мг/кг | Используется для индукции, не вводится повторно |

| | |
|--|--|
| Кислород 100% | Применяется с момента прокола кожи до первой инъекции химиопрепарата |
| Дексаметазон 0.5 мг/кг | Назначается, если используется более двух химиотерапевтических препаратов |
| Оксиметазолин 0.05% спрей | Вводится после интубации, в носовой ход на стороне опухоли, при этом флакон должен находиться в вертикальном положении |
| Гепарин 80 ЕД/кг | Назначается после установки бедренного катетера |
| Эпинефрин 0.5–1 мкг/кг | Применяется по мере необходимости при сниженной податливости легких |
| Ондансетрон 0.1 мг/кг | Давать всем пациентам независимо от возраста |
| Дексмететомидин 0.5–1 мкг/кг | Назначается после удаления бедренного катетера |
| Неостигмин 0.05 мкг/кг Гликопиролат 0.01 мкг/кг | Может потребоваться увеличение дозы при использовании дексмететомидина |

Протокол выстроен по реактивной логике — устранение уже развившихся нарушений, но не их предупреждение. Выраженные вегетативные реакции протокол не блокирует и интенсивность их не снижает; у детей грудного возраста этот изъян приобретает наибольшее клиническое значение.

В 2019 г. специалисты ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России предложили принципиально новый подход к ведению КРН в ходе СИАХТ [8, 18]. Отправной точкой стал подбор вазопрессорной поддержки: фенилэфрин (n=6), допамин (n=16), норэпинефрин (n=31) и эпинефрин (n=42) тестировались последовательно. Превосходство эпинефрина определилось

двойственностью его профиля — препарат одновременно устраняет гемодинамическую нестабильность и снимает бронхоконстрикцию, что принципиально важно при рефлексорных реакциях, затрагивающих обе системы.

Молекулярный механизм действия эпинефрина реализуется через α - и β -адренорецепторы. Связывание с рецепторами активирует аденилатциклазу на внутренней поверхности клеточной мембраны, что влечёт накопление цАМФ и Ca^{2+} внутри клетки. Следствием служит прирост ЧСС, увеличение силы миокардиальных сокращений, рост ударного и минутного объёма сердца, расслабление бронхиальной гладкой мускулатуры.

Структура протокола воспроизводит базовые элементы предшествующих схем — севофлюран для индукции и поддержания, рокуроний для миорелаксации, гепарин после пункции бедренной артерии, дексаметазон. Качественное отличие — упреждающее, а не ответное управление ситуацией. За 2–3 минуты до введения катетера в а. *ophthalmica* запускают пневмопротективную ИВЛ: P_{insp} наращивают ступенчато, формируя защитный вентиляционный резерв до того, как рефлекс успеет реализоваться.

Дальнейшие действия после катетеризации а. *ophthalmica* подчинены чёткому алгоритму:

- появление первого дыхательного движения с признаками снижения лёгочного комплайенса служит сигналом для болюсного введения эпинефрина 0,3–0,5 мкг/кг;
- P_{insp} корректируют до значений, при которых ДО удерживается на уровне не менее 50% от исходного;
- частоту дыхательных циклов увеличивают в 1,5–2 раза;
- снижение АД_{ср} ниже 60 мм рт. ст. после разрешения бронхоспазма — показание к переходу на непрерывную инфузию эпинефрина с удержанием АД_{ср} в диапазоне 60–65 мм рт. ст.

Отдельного внимания заслуживает РББ: у детей с интенсивными повторными реакциями блокада встраивается в протокол как инструмент превентивного воздействия на тригемино-пульмонарный рефлекс. Метод снижает

выраженность рефлекторного ответа и расширяет возможности лечения, распространяясь в том числе на младенцев до 6 месяцев.

Для стратификации тяжести тригемино-пульмонарного рефлекса разработана трёхступенчатая шкала, где каждая градация определяется объёмом фармакологического вмешательства и глубиной физиологических отклонений.

Градация КРН по степени тяжести строится на двух критериях — объёме фармакологической поддержки и динамике SpO₂.

1. Слабая степень. Бронхоспазм, возникший после катетеризации а. ophthalmica, устраняется однократным болюсом эпинефрина 0,5 мкг/кг; восстановление занимает 2–3 минуты, SpO₂ удерживается на уровне не ниже 98%.
2. Умеренная степень. Купирование требует двух болюсов эпинефрина по 0,5 мкг/кг, либо фиксируется кратковременное — до 20 секунд — падение SpO₂, однако нижняя граница остаётся выше 90%.
3. Выраженная степень. Два–три болюса эпинефрина по 0,5 мкг/кг не обеспечивают стабилизации: SpO₂ опускается ниже 90% на срок свыше 20 секунд и/или АД снижается более чем на 20% от исходного. Болюсное введение препарата утрачивает достаточность — переход на инфузию эпинефрина становится необходимым условием поддержания гемодинамики [12, 18].

1.5 Профилактика кардиореспираторных нарушений

ОРР имеет сходные афферентные пути с ОКР, однако эфферентная проекция направлена к дыхательной мускулатуре — импульсы распространяются по диафрагмальному нерву и сопряжённым с ним структурам, участвующим в регуляции дыхания. Афферентное звено ОКР поддается блокированию посредством РББ [40].

РББ основана на депонировании раствора анестетика в зоне ресничного узла. Результат — адекватная анестезия внутриглазных структур, выраженное ограничение подвижности глазного яблока и снижение ВГД при условии, что

объём вводимого препарата не создаёт компрессии [11]. Из препаратов предпочтение отдаётся ропивакаину: по сравнению с бупивакаином и лидокаином он характеризуется меньшей нейро- и кардиотоксичностью [27].

Несмотря на жизнеугрожающий потенциал КРН, метод их полного устранения не разработан. РББ с 0,5% ропивакаином рассматривается как перспективный инструмент профилактики у детей с выраженной степенью КРН при СИАХТ: быстрое начало действия и минимальный расходуемый объём анестетика выгодно отличают её от альтернативных регионарных методик. У 28,57% пациентов после РББ в ходе третьей процедуры СИАХТ КРН не развивались; дополнительно отмечалось снижение частоты психомоторного возбуждения и боли в послеоперационном периоде [24].

Вместе с тем интра- или экстракраниального введения анестетика достаточно, чтобы создать внешнюю компрессию глазного яблока и поднять ВГД более чем на 20 мм рт. ст. [61] — при значительном росте давления под угрозой оказывается кровоснабжение сетчатки. Расчёт объёма при РББ у детей ведётся по одной из двух формул: V (мл) = возраст в годах / 2 [11] либо 0,1 мл/кг массы тела [56]. Введение 0,5% ропивакаина в объёме не более 1,0 мл в дополнение к общей анестезии снижает частоту выраженных КРН при СИАХТ у детей с РБ [24].

В главе представлен систематический обзор современных данных о РБ у детей, включающий эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и принципы лечения. Особое внимание уделено СИАХТ как высокоэффективному методу таргетного введения противоопухолевых препаратов и снижению системной токсичности. Рассмотрены кардиореспираторные осложнения, возникающие во время процедур, включая ТКР, и факторы, влияющие на их частоту и тяжесть. Обсуждены методы анестезиологического обеспечения и применения РББ для профилактики осложнений. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению РБ, обеспечивающего безопасность пациента, снижение рисков кардиореспираторных нарушений и возможность органосохраняющей терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общие сведения

Объект исследования — 214 пациентов с РБ, которым было показано проведение локального лечения в объеме СИАХТ.

Нормативную основу клинической и диагностической работы составили два документа: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»».

Период набора материала — с 1 января 2018 г. по 31 декабря 2023 г. Площадкой для работы послужило отделение анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика Л. А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Российская Федерация); во главе отдела — Матинян Н. В., д. м. н., профессор.

Финансовая и иная зависимость отсутствует. Исследование выполнено без внешнего финансирования; ни на этапе сбора данных, ни при подготовке публикации автор вознаграждения не получал.

2.2 Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование посвящено трём взаимосвязанным вопросам: анестезиологическому обеспечению СИАХТ, профилактике жизнеугрожающих осложнений и их коррекции у детей.

Отбор пациентов в выборку ($n = 214$) осуществлялся по трём критериям:

- возраст от 1 месяца до 17 лет;
- верифицированная интраокулярная РБ;

– оформленное письменное добровольное информированное согласие на участие.

Предоперационное обследование каждого пациента с показаниями к СИАХТ выполнялось в объёме, регламентированном локальным протоколом учреждения.

По итогам предварительного обследования четверо потенциальных участников в исследование допущены не были. Основания для отказа распределились по трём направлениям:

- сердечно-сосудистая патология, включая нарушения ритма;
- гемостазиологические отклонения — гипокоагуляция или тромбоцитопения, подтверждённые общим анализом крови и коагулограммой;
- неврологические заболевания в анамнезе.

Шесть участников выбыли после начала процедур: в каждом случае причиной стала невозможность провести микрокатетер в глазную артерию, что вынуждало прерывать сеанс.

Итоговая выборка прошла от 1 до 7 сеансов СИАХТ под общей комбинированной анестезией; совокупный массив составил 664 процедуры. На одного пациента приходилось в среднем $2,43 \pm 1,04$ сеанса; медианное значение — 2,00 [2,00; 3,00] (Таблица 2).

Таблица 2 – Кратность проведенных процедур СИАХТ по годам

| Год | Кратность процедур СИАХТ | | | | | | | Всего процедур |
|------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я | 5-я | 6-я | 7-я | |
| 2018 | 41 | 37 | 34 | 18 | 9 | 4 | | 149 |
| 2019 | 46 | 36 | 25 | 14 | 8 | 2 | 1 | 132 |
| 2020 | 30 | 29 | 22 | 7 | 2 | 5 | 2 | 109 |
| 2021 | 30 | 24 | 7 | 1 | 2 | 1 | 1 | 79 |
| 2022 | 34 | 28 | 22 | 4 | | | | 98 |
| 2023 | 33 | 27 | 21 | 10 | 4 | 1 | | 97 |

В таблице 3 представлено количество пациентов в зависимости от стороны проведения процедуры: 39% детей получили процедуру на правый глаз, 17% — на левый и 43% перенесли сеансы одновременно на оба глаза.

Таблица 3 – Количество пациентов по стороне проведения СИАХТ

| Сторона проведения СИАХТ | Количество пациентов |
|---------------------------------|-----------------------------|
| OD | 84 (39%) |
| OS | 38 (17%) |
| OD+OS | 92 (43%) |

Пациенты были разделены на две группы: дети в возрасте до 6 месяцев жизни (n-22) и дети старше 6 месяцев жизни (n-192).

В группе детей старше 6 месяцев пациентам с выраженными КНР при последующих СИАХТ проведена сочетанная анестезия. Регионарный компонент сочетанной анестезии был представлен РББ (Рисунок 4).

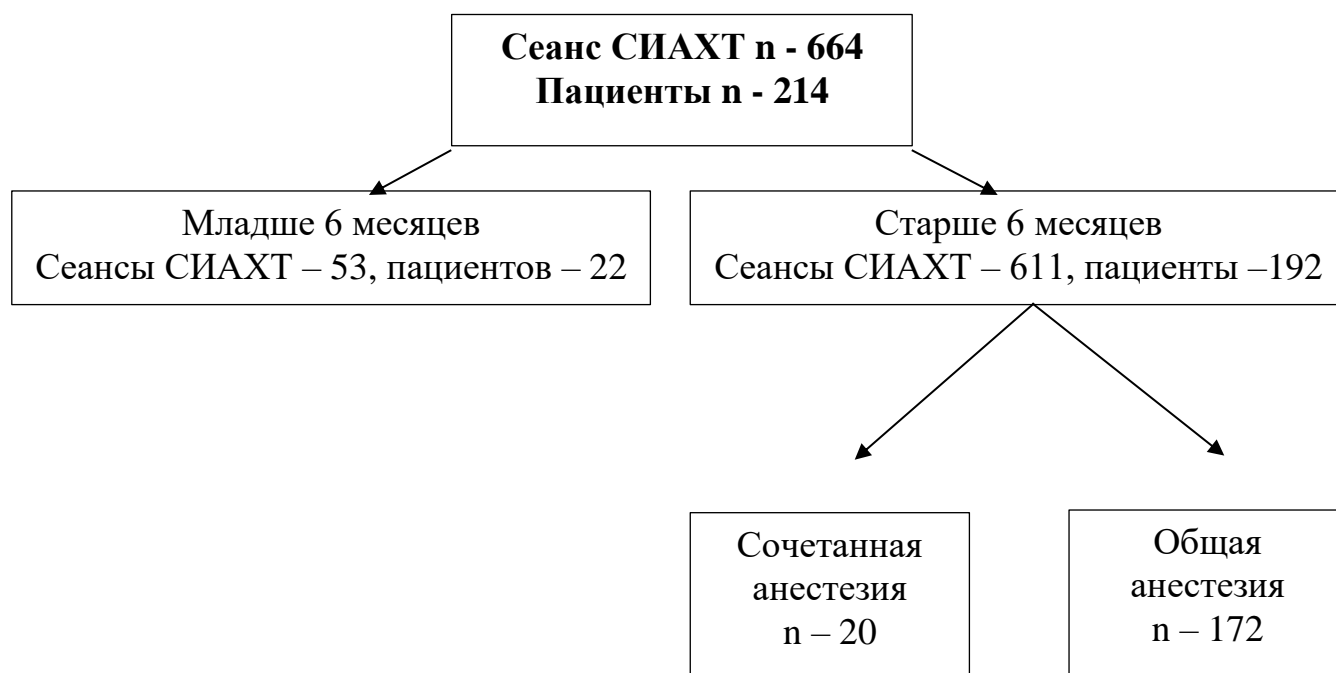


Рисунок 4 – Характеристика групп исследования

2.3 Клиническая характеристика обследованных больных

В общей группе (n = 214) средний возраст пациентов составил 12 (11, 24) месяца, средняя масса тела 11.0 (9.3, 13.0) кг, мальчиков 105 (49%), девочек 109 (51%). Все величины представлены в виде Me (Q1; Q3). При сравнении на однородность различий между группами выявлено не было (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика групп. Антропометрические показатели

| | Старше 6 месяцев | Младше 6 месяцев | Группа с РББ | P-value |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| Средний возраст, мес. | 12 (11, 24) ¹ | 4 (4, 5) | 20±12; 19 (12, 25) | <0.001 |
| Средний вес, кг | 11.0 (9.3, 13.0) | 7.0 (6.0, 8.0) | 12.00 (10.50, 13.00) | <0.001 |

1 - Mean±SD; Median (IQR)

Стандартная предоперационная подготовка пациентов к СИАХТ.

1. Консультация анестезиолога-реаниматолога (определение ASA).

Всем участникам исследования проводилась консультация анестезиолога с присвоением класса физического статуса по ASA Physical status изменениями от 13 ноября 2020 г. [76].

1.1. Шкала физических резервов применяется для комплексной оценки операционного риска и определения функционального статуса пациента перед хирургическим вмешательством.

1.2. Предоперационная подготовка реализовывалась по шести направлениям.

1.3. Клинико-инструментальное обследование объединяло физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и лабораторный блок: RW, серологическую диагностику ВИЧ и вирусных гепатитов В и С, группу крови,

клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, расширенную коагулограмму.

1.4. Сбор анамнестических данных фиксировал возраст, массу и рост ребёнка, число ранее перенесённых сеансов СИАХТ и их течение. Отдельно учитывалось, что начиная со второго сеанса вероятность осложнений существенно возрастает.

1.5. Дополнительная диагностика включала Эхо-КГ для оценки сократительной функции миокарда и выявления возрастных особенностей строения сердца — в частности, открытого овального окна, — а также МРТ головного мозга для исключения аномалий и вариантов сосудистой анатомии.

1.6. Возраст пациента и характер предстоящего вмешательства определяли необходимость привлечения узких специалистов: при наличии соответствующих показаний назначались консультации кардиолога и невролога.

1.7. За день до процедуры родители проходили предоперационную беседу. Анестезиолог излагал план анестезиологического пособия и перечень вероятных нежелательных явлений; по итогам беседы подписывалось информированное согласие на операцию и анестезию.

1.8. ЦВК имплантировался за 24 ч до СИАХТ — в условиях севофлурановой ингаляционной анестезии. Контрольная рентгенография грудной клетки откладывалась минимум на 4–6 ч: за это время становилось возможным подтвердить корректное положение дистального конца катетера — в просвете верхней полой вены или у входа в правое предсердие — и исключить пневмо-либо гидроторакс [14].

Клинический анализ крови проводился с помощью автоматического гематологического анализатора Abbott CELL-DYN Emerald, Abbott Diagnostics, США. Он относится ко второму классу подобных приборов и осуществляет подсчет RBC, HTC, HGB, MCHC, RDW, WBC, PLT и пр.

Биохимический анализ крови. В ходе научной работы учитывались такие показатели, как общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, АЛТ,

АСТ, натрий, калий. Для их выявления использовался автоматический анализатор VITROS 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, США).

Наличие ВИЧ, гепатита В и С, сифилиса проверялось в ходе хемилюминисцентного иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000 XPi (DPC, USA).

Общий анализ мочи выполнялся на автоматическом анализаторе CLINITEC Advantus 500 (Siemens Healthcare, США).

Расширенная коагулограмма проводилась на нескольких анализаторах. Sysmex CA-500 (Sysmex, Япония) использовался для определения протромбинового времени, АЧТВ, концентрации фибриногена и протромбина по Квику. Агрегация тромбоцитов оценивалась на диагностическом приборе PFA-00 (Siemens Healthcare Diagnostics, США).

ЭКГ-исследование выполнялось на аппарате ECG 9620M («Nihon Kohden», Германия).

Состояние органов грудной клетки оценивалось с помощью К, которая проводилась на приборе SOMATOM Emotion 6 (Siemens Medical, Германия).

Эхо-КГ выполнялось на аппарате ультразвуковой диагностики Aplio 300 (Toshiba Medical System, Япония).

В качестве наркозного аппарата применялась станция GE Carestation 650 (GE HealthCare, США).

ЭЭГ-исследование выполняли на аппарате Нейрософт Нейрон-Спектр-1 (8-канальный электроэнцефалограф для ЭЭГ-скрининга, аЭЭГ и диагностики смерти мозга).

РН-гр клетки выполняли на аппарате GE Healthcare Optima XR 200 AMX

МРТ исследование головного мозга выполняли на Toshiba (производитель Excelart Vantage 1,5T – модель) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Схематичное представление протокола предоперационного обследования

2.4 Статистический анализ

Характер распределения количественных признаков определял способ их представления: нормальное распределение — $\text{Mean} \pm \text{SD}$, отклонение от него — медиана с IQR. Для межгрупповых сопоставлений по количественным переменным задействовался ранговый критерий Манна–Уитни.

Абсолютные частоты (n) и доли (%) служили инструментом описания качественных переменных. Выбор между критерием χ^2 Пирсона и точным критерием Фишера диктовался выполнимостью условий первого: нарушение хотя бы одного из них автоматически переключало расчёт на критерий Фишера. Уровень $\alpha = 0,05$ принят единым порогом значимости для всего массива статистических тестов; программной средой расчётов выступал R версии 4.4.2 (Вена, Австрия).

Оптимальная точка отсечения получена двухэтапно: сначала построена модель бинарной логистической регрессии, затем рассчитан индекс Юдена. Предиктивные характеристики переменной — чувствительность, специфичность и AUC — извлекались из ROC-кривой.

2.5 Схема анестезиологического пособия участникам исследования

Протокол анестезиологического пособия при СИАХТ у детей реализуется в формате общей эндотрахеальной ингаляционной анестезии. Последовательность этапов жёстко регламентирована.

Подготовка. ЦВК имплантируется за сутки до вмешательства; утром в день процедуры проходимость катетера и его положение проверяются повторно. Два препарата премедикации вводятся до индукции: дексаметазон 0,15 мг/кг (не более 4 мг) снижает вероятность аллергических реакций, ондансетрон в возрастной дозе — риск послеоперационной тошноты и рвоты.

Индукция и интубация. Севофлуран подаётся до концентрации 8 об% при потоке O_2 6–8 л/мин. Мониторинг по Гарвардскому стандарту активируется с

первых минут: ЭКГ с электродами вне проекции головы и шеи, SpO₂, АД, капнография, термометрия, P_{insp}, ДО. Рокурония бромид 0,6 мг/кг и фентанил 2 мкг/кг вводятся непосредственно перед ларингоскопией; интубация выполняется прямым последовательным методом.

Поддержание анестезии и сосудистый доступ. ИВЛ — режим Pressure Control, нормовентиляция, ДО 7–8 мл/кг; севофлуран при МАК 1. После пункции бедренной артерии хирургом стартует гепаринопрофилактика: из суммарной дозы 60 ЕД/кг половина вводится струйно через ЦВК, остаток разводится в 20,0 мл 0,9% NaCl и идёт на промывку микрокатетера со скоростью 10–20 мл/ч. Одновременно готовится инфузия эпинефрина — 0,5 мл 0,1% раствора в 40,0 мл 0,9% NaCl; после промывки магистрали скорость устанавливается на 0,01–0,02 мкг/кг/мин: гемодинамического эффекта нет, готовность к немедленному болюсу — полная.

Превентивная подготовка к катетеризации. За 2–3 мин до введения катетера в а. ophthalmica вентиляционные параметры корректируются: FiO₂ — 100%, P_{insp} поднимается на 2–3 единицы, формируя умеренную гипервентиляцию как упреждающий физиологический резерв.

Купирование КРН. Первое дыхательное движение со снижением лёгочного комплайенса в момент катетеризации а. ophthalmica запускает одновременный комплекс действий:

– болюс эпинефрина 0,5 мкг/кг с перфузора; хронометраж рефлекса стартует немедленно; – P_{insp} корректируется до значения, удерживающего ДО ≥ 50% от исходного; частота дыхания возрастает в 1,5 раза; – непрерывный контроль АД, ЧСС, SpO₂, ДО и формы плетизмограммы; – отсутствие положительной динамики — основание для повторного болюса эпинефрина.

Падение АД_{ср} ниже 60 мм рт. ст. после устранения бронхоспазма переключает тактику: болюсное введение уступает место инфузии эпинефрина от 0,15 мкг/кг/мин до достижения целевого АД_{ср}. Выраженные КРН при второй и последующих процедурах служат показанием к включению РББ в протокол —

выполняется после индукции на фоне ИВЛ. Инфузионная поддержка на протяжении всей процедуры — сбалансированные кристаллоидные растворы.

2.6 Методика проведения ретробульбарной блокады

После интубации трахеи выполнялась РББ под динамическим УЗИ-контролем. Кожу нижнего века обрабатывали антисептиком; линейный интраоперационный датчик 4–12 МГц, изолированный стерильным материалом, устанавливали на закрытое веко. Глубина сканирования не превышала 3,0 см. Ориентация датчика — продольная ось с боковым наклоном 10–15°; одновременно глазное яблоко смещалось кверху (Рисунок 6) [64].

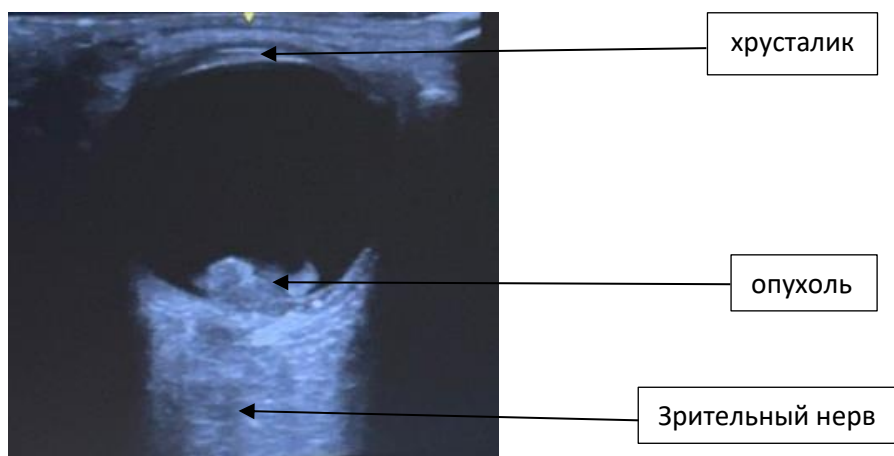


Рисунок 6 – Ультразвуковое исследование орбиты (собственный архив автора)

Нижнелатеральный квадрант орбиты определял точку пункции: ориентир — 7 часов при работе со левым OD, 5 часов — с OS. Игла 23G × 25 мм проводилась перпендикулярно, не выходя за пределы плоскости датчика, до контакта острия с экватором склеры (Рисунок 7). На этом рубеже вектор движения пересматривался: дальнейшее продвижение переориентировалось к зрительному нерву — гипоэхогенному трубчатому образованию, различимому в области заднего полюса.

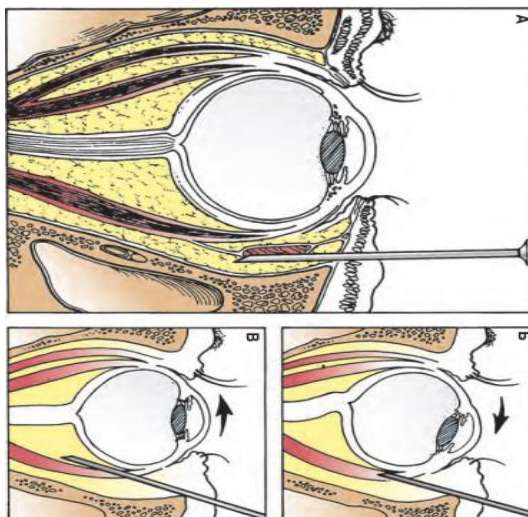
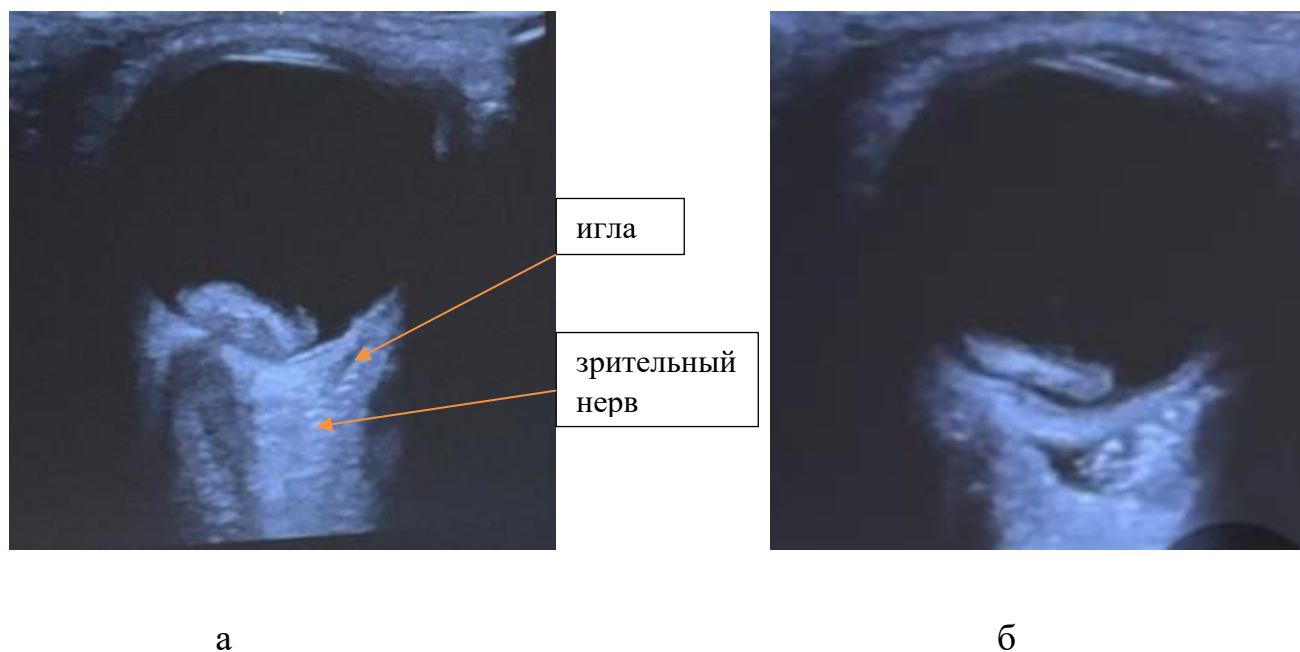


Рисунок 7 – Схема проведения РББ [7]

На расстоянии 4–6 мм от зрительного нерва после отрицательной аспирационной пробы вводили 0,5% раствор ропивакаина 0,1 мл/кг (Рисунок 8).



а – видно направление иглы к зрительному нерву;
б – распространение анестетика.

Рисунок 8 – РББ под ультразвуковой навигацией (собственный архив автора)

Корректное положение канюли подтверждалось введением пробного болюса: распространение раствора визуализировалось как гидродиссекция периневральных тканей вокруг зрительного нерва. Дополнительным клиническим ориентиром служил мидриаз на стороне вмешательства, развивающийся при технически правильно выполненной РББ (Рисунок 9) [7].



Рисунок 9 – Развитие мидриаза при РББ (собственный архив автора)

В главе представлены результаты анализа интраоперационных кардиореспираторных нарушений и тригеминокардиального рефлекса (ТКР) у детей с ретинобластомой, перенесших селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ). Частота ТКР составила 50%, при этом у детей младше 6 месяцев длительность проявлений рефлекса была статистически значимо выше. Применение РББ позволило достоверно сократить продолжительность ТКР без существенного влияния на показатели гемодинамики. Построенные модели бинарной логистической регрессии и ROC-анализ выявили возраст менее 24 месяцев и массу тела менее 12,5 кг как предикторы риска тяжёлого течения ТКР. Полученные данные подчеркивают необходимость индивидуализации анестезиологического обеспечения и мониторинга у детей, подвергаемых СИАХТ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 214 пациентов (мальчики — 109, девочки — 105) в возрасте от 2 до 204 месяцев. Общее количество проведенных сеансов СИАХТ составило 664. Частота встречаемости ТКР, в общей массе проведенных сеансов, составила 50%. На рисунке 10 и в таблице 5 отражена частота встречаемости ТКР по годам (2018 по 2023 гг.). В таблице 5 представлены данные по сравнительной оценке наличия или отсутствия ТКР. При статистическом анализе различия не найдены. Учитывая высокий процент возникновения ТКР у детей с РБ, требуется высокая профессиональная подготовка команды анестезиологов и интервенционных хирургов для проведения процедуры СИАХТ, высокая степень настороженности к развитию возможных неблагоприятных осложнений.

Возрастная группа младше 6 месяцев представлена 22 пациентами, число мальчиков — 9, девочек — 13, средний возраст 4 (4, 5), вес — 7.0 (6.0, 8.0).

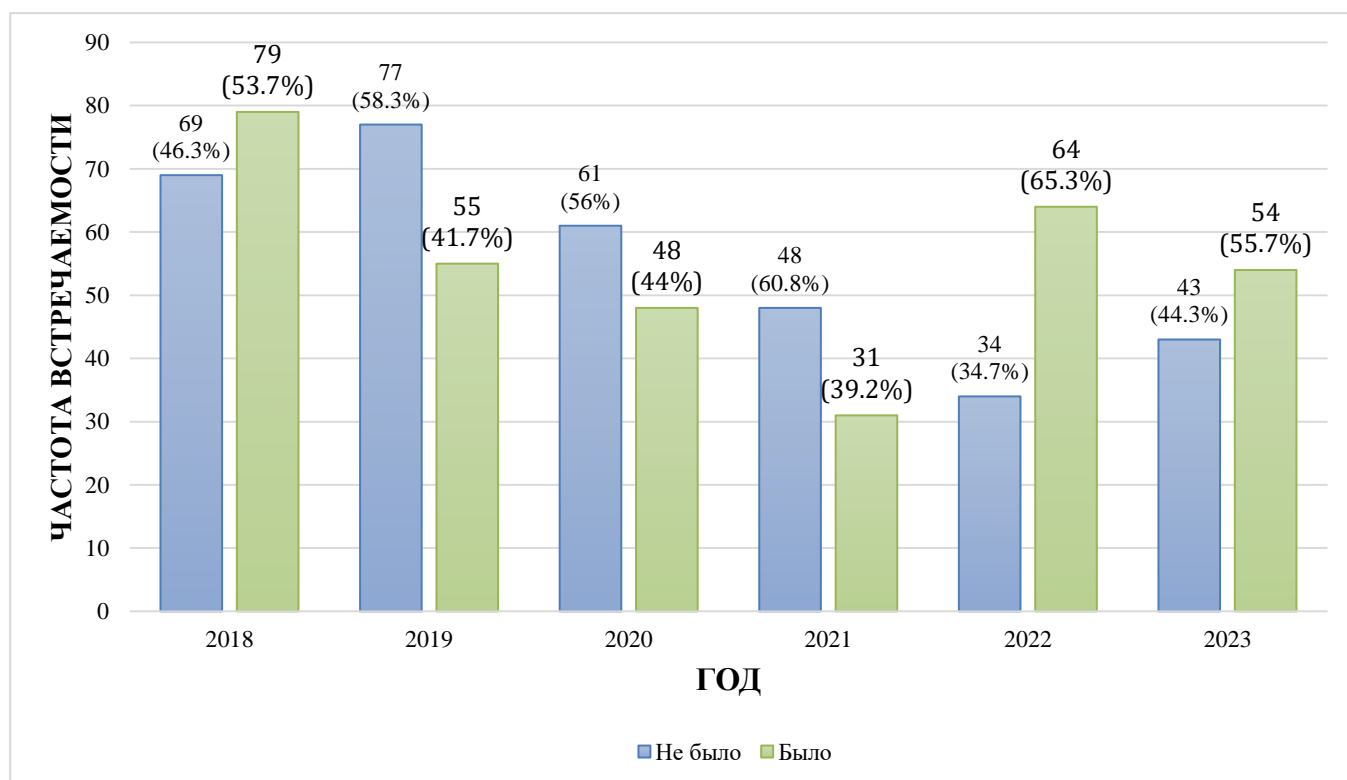


Рисунок 10 – Частота встречаемости ТКР по годам

Таблица 5 – Сравнительная оценка наличия или отсутствия рефлекса (ТКР)

| год | Рефлекс | | p-value |
|------|-------------------------|---------------------|---------|
| | Рефлекса не было, n-332 | Рефлекс был, n -332 | |
| 2018 | 69(46,3%) | 79(53,7%) | 0.001 |
| 2019 | 77(58,3%) | 55(41,7%) | |
| 2020 | 61(59%) | 48(44%) | |
| 2021 | 48(60,8%) | 31(39,2%) | |
| 2022 | 34(34,7%) | 64(65,3%) | |
| 2023 | 43(44,3%) | 54(55,7%) | |

n-количество проведенных процедур СИАХТ

Возрастная группа старше 6 месяцев составила 192 человека, с числом мальчиков — 100, девочек — 92, средний возраст — 12 (11, 24), вес — 11.0 (9.3, 13.0). Не отмечено достоверно влияния пола, возраста и веса на наличие или отсутствие рефлекса (Таблица 6).

Таблица 6 – Антропометрические характеристики пациентов

| | Рефлекс | | p-value |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------|
| | Рефлекса не было, n-332 | Рефлекс был, n -332 | |
| Возраст, мес | 22±22; 12 (11, 26) | 19±16; 12 (11, 24) | 0.3 |
| ПОЛ | | | 0.074 |
| | мальчики | 170 (51,2%) | 147 (44,2%) |
| | девочки | 162 (48,8%) | 185 (55,8%) |
| Вес, кг | 11.8±5.0; 11.0 (9.0, 13.0) | 11.0±2.9;10.5(9.0, 13.0) | 0.2 |

n-количество проведенных процедур СИАХТ

В таблице 7 статистически значимой разницы по стороне проведения сеанса СИАХТ между группами ($p > 0.9$) выявлено не было, количество проведенных

процедур при поражении правого глаза (OD) в группах младше 6 месяцев и старше 6 месяцев оказалось примерно одинаковым (36% и 40% соответственно), такая же картина наблюдается у детей с поражением левого глаза (OS) — 45% и 43%. При билатеральной РБ количество пациентов, которым проводилось локальное лечение одновременно двух глаз, также практически одинаково в процентном соотношении в обеих группах — 18% и 17%.

Таблица 7 – Сравнение стороны проведения СИАХТ между группами

| Сторона проведения СИАХТ | Старше 6 мес | Младше 6 мес | p >0,9 |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| OD | 76 (46%) | 8(36%) | |
| OS | 33(17%) | 5(18%) | |
| OD+OS | 82(43%) | 10(45%) | |

3.1 Результаты показателей интраоперационного мониторинга и количества использованного адреналина

Сравнительный анализ показателей интраоперационного мониторинга АД, ДО, SpO₂% пациентов и потребность раствора адреналина (в мкг/кг) для купирования ТКР во время проведения СИАХТ приведен в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты сравнения средних значений показателей интраоперационного мониторинга в группах

| Показатель | Старше 6 мес. | Младше 6 мес. | p-value |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| ΔАД, мм.рт.ст. | 0,31(0,26,034) | 0,26(0,26,0,26) | 0,7 |
| ΔДО, мл | 0,46(0,41,0,59) | 0,58(0,58,0,58) | 0,9 |
| Адреналин, мкг/кг(болюс) | 0,30(0,25,043) | 0,28(0,22,0,31) | 0,5 |
| ΔSpO ₂ , % | 0,84(0,73,086) | 0,75(0,73,0,85) | 0,2 |

При анализе данных интраоперационного мониторинга пациентов отмечались более низкие показатели SpO₂ и среднего артериального давления в группе пациентов меньше 6 месяцев, однако достоверных различий это не выявило. Среднее количество адреналина, вводимого для купирования ТКР в обеих группах оказалось одинаковым. Стоит обозначить, что тип введения адреналина (болюсное введение, продленная инфузия, болюсное введение + продленная инфузия) также оказался статистически не значимым ($p = 0,2$), (Таблица 9) однако это повлияло на выделение критериев степени выраженности ТКР.

В таблице 9 представлен статистический анализ количественной потребности адреналина при разных режимах введения (болюсное введение, болюсное введение + продленная инфузия). Основная группа детей получила болюсное введение раствора адреналина (81%).

Таблица 9 – Режим введения адреналина

| Раствор адреналина | p - 0,2 |
|--|----------------|
| Болюсное введение | 227 (81%) |
| Болюсное введение + продленная инфузия | 26 (9,3%) |
| Продленная инфузия | 26 (9,3%) |

3.2 Частота встречаемости тригеминокардиального рефлекса

Распределение ТКР по порядковому номеру процедуры СИАХТ оказалось неравномерным. Во время первого сеанса рефлекс фиксировался у 14,5% пациентов, однако уже при третьей процедуре частота возрасала до 24,7%. Пик пришёлся на второй сеанс: ТКР той или иной степени выраженности развивался у 48,5% — то есть практически у каждого второго пациента (Рисунок 11).

Начиная с четвёртой процедуры картина принципиально менялась: показатель последовательно убывал — 8,4%, 2,4%, 1,2% и 0,3%. Отсюда вытекает, что максимальная уязвимость приходится на ранние сеансы, тогда как

при длительном курсе СИАХТ вероятность рефлекторного ответа прогрессивно снижается.

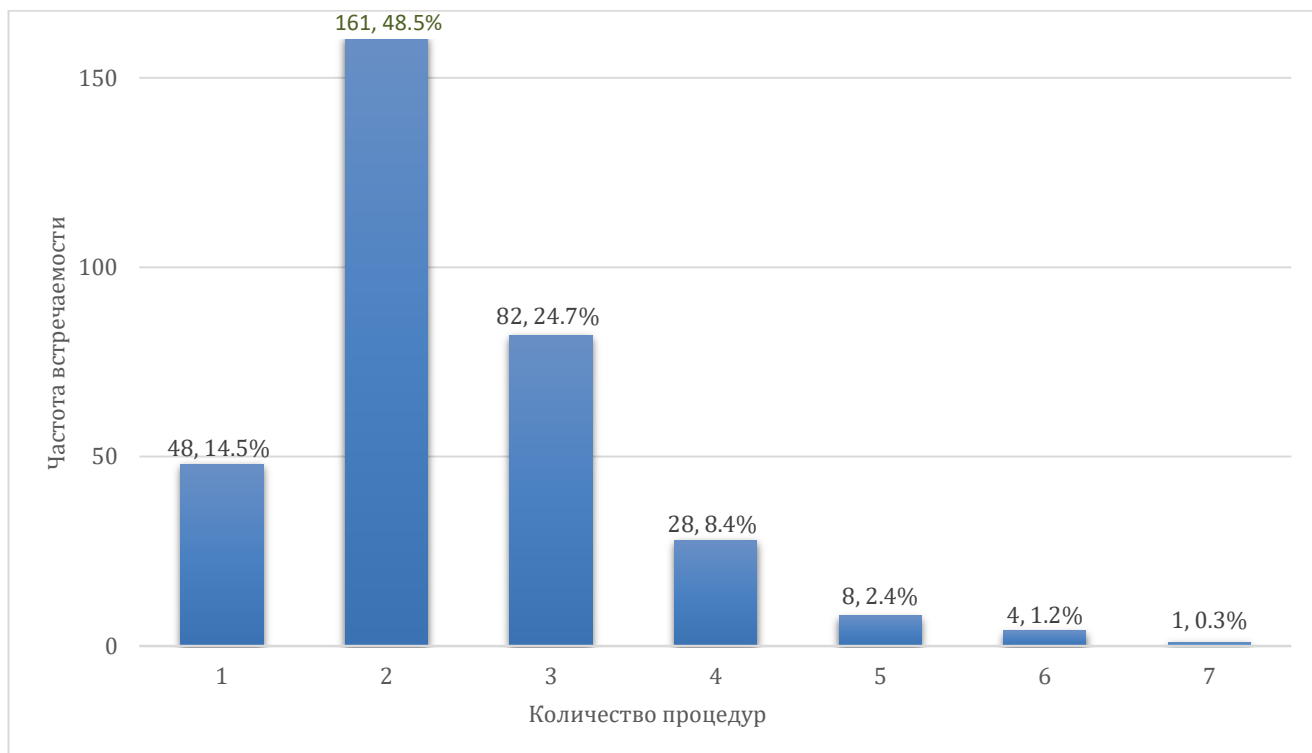


Рисунок 11 – Частота встречаемости ТКР в зависимости от количества проведенных процедур СИАХТ

Убывание процента встречаемости рефлекса по мере увеличения количества процедур, по-видимому, связано с уменьшением количества пациентов, перенесших более 4 сеансов СИАХТ.

3.3 Степень выраженности тригеминокардиального рефлекса

Градация ТКР по степени выраженности строилась на четырёх параметрах: динамика SpO_2 , изменение ДО, суммарная доза введённого адреналина и гемодинамические колебания. По совокупности критериев пациенты распределились на три группы ($p > 0,9$), что отражено в таблице 10.

Лёгкая степень зафиксирована у 65% пациентов. Средняя тяжесть реакции — у 14%. Тяжёлый ТКР развился у 21% детей, то есть примерно у каждого

пятого: падение лёгочного комплайенса, нарастание гиперкапнии, гипоксемия, снижение АД и угроза остановки сердечной деятельности формировали жизнеугрожающее состояние, требующее немедленных скоординированных действий анестезиолога и хирурга, а в ряде случаев — прекращения процедуры.

Таблица 10 – Количество пациентов с разной степенью выраженности рефлекса

| Степень выраженности рефлекса | p>0.9 |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1 легкая степень | 216 (65,3%) |
| 2 средняя степень | 45 (13,6%) |
| 3 тяжелая степень | 70 (21,1%) |

Клинические примеры

1. Клинический пример легкой степени выраженности ГРК.

Пациент Е., 1 г.; рост 66 см, вес 6.6 кг; диагноз: С69.2 — Злокачественное новообразование сетчатки, бинокулярная РБ OD — T1bN0M0H1 группа А OS — T2bN0M0H1, группа Е, OD — транспупиллярная термотерапия 06.05.2024 г. 3 курса ХТ (карбоплатин, 30.05.2024, 21.06.24, 20.07.2024). OS — 2 курса СИАХТ (14.08.2024, 18.09.2024 мелфалан 3 мг). Злокачественное новообразование сетчатки II кл. гр. поступила для проведения второй процедуры СИАХТ, (OS).

Стандартная индукция анестезии пропофол 3 мг/кг, дексаметазон 0,5 мг/кг, рокуроний 0,6 мг/кг, Фентанил 2 мкг/кг. Интубация трахеи трубкой 4,0 с/м. ИВЛ на аппарате Datex-Ohmeda в режиме Pressure control, FiO₂ 0,5–1,0. Поддержание анестезии севофлюран до 3,0 об% (МАК 0,9).

Во время катетеризации глазной артерии отмечалось развитие окулореспираторного рефлекса в виде снижения дыхательного объема (далее — ДО) с 50 мл до 10 мл (20% от исходного) и снижение сердечного выброса (падение EtCO₂) (Рисунок 12а), без снижения сатурации венозной крови и АД. Купирован введением адреналина 0,5% болюсно 3 мкг (Рисунок 12б).

Процедура завершена введением химиопрепарата. После восстановления самостоятельного дыхания ребенок экстубирован. Переведен в ОРИТ.



А.

А. Начало падения ДО, снижение EtCO₂.



Б.

Б. Купирование рефлекса адреналином, восстановление ДО и рост EtCO₂.

Рисунок 12 – Динамика изменения кривых ДО и EtCO₂ при легкой степени ТКР

2. Клинический пример средней степени выраженности ТКР.

Пациент З., 8 месяцев; рост 75 см, вес 10.2 кг; диагноз: С69.2 — РБ OS, группа D, T2bN0M0Hx, 2 курса химиотерапии по схеме ЕС (с 04.06.2024, с 26.06.2024), 2 курса СИАХТ в OS (17.07.2024, 16.08.2024 мелфалан 3 мг), поступил для проведения 3-го сеанса СИАХТ (OS).

Стандартная индукция анестезии пропофол 3 мг/кг, дексаметазон 0,5 мг/кг, рокуроний 0,6 мг/кг, Фентанил 2 мкг/кг. Интубация трахеи трубкой 4,0 с/м. ИВЛ на аппарате Datex-Ohmeda в режиме Pressure control, FiO₂ 0,5–1,0. Поддержание анестезии севофлюран до 3,0 об% (МАК 0,9).

Во время катетеризации глазной артерии отмечалось проявление ТКР в виде снижения ДО с 70 мл до 14 мл (20% от исходного) (Рисунок 13а), снижении сатурации венозной крови до 95%.

Рефлекс купирован ужесточением параметров вентиляции легких - повышение P_{in} до 27 мбар (Рисунок 13б), введением адреналина 0,5% 2 мкг болюсно (Рисунок 13в)

Процедура завершена введением химиопрепарата. После восстановления самостоятельного дыхания ребенок экстубирован. Переведен в ОРИТ.



А.



Б.



В.

А. Момент падения ДО, снижения амплитуды капнограммы.

Б. Ужесточение параметров вентиляции, начало введения адреналина.

В. Купирование ТКР, восстановление ДО, EtCO₂.

Рисунок 13 – Динамика изменения кривых ДО и EtCO₂ при средней степени ТКР

3. Клинический пример тяжелого проявления ТКР.

Девочка Т., 2 года. Антропометрия: рост 91 см, масса 14,5 кг. Верифицированный диагноз — С69.2, РБ OD, группа D, стадия T2bN0M0. Поступила на второй курс СИАХТ.

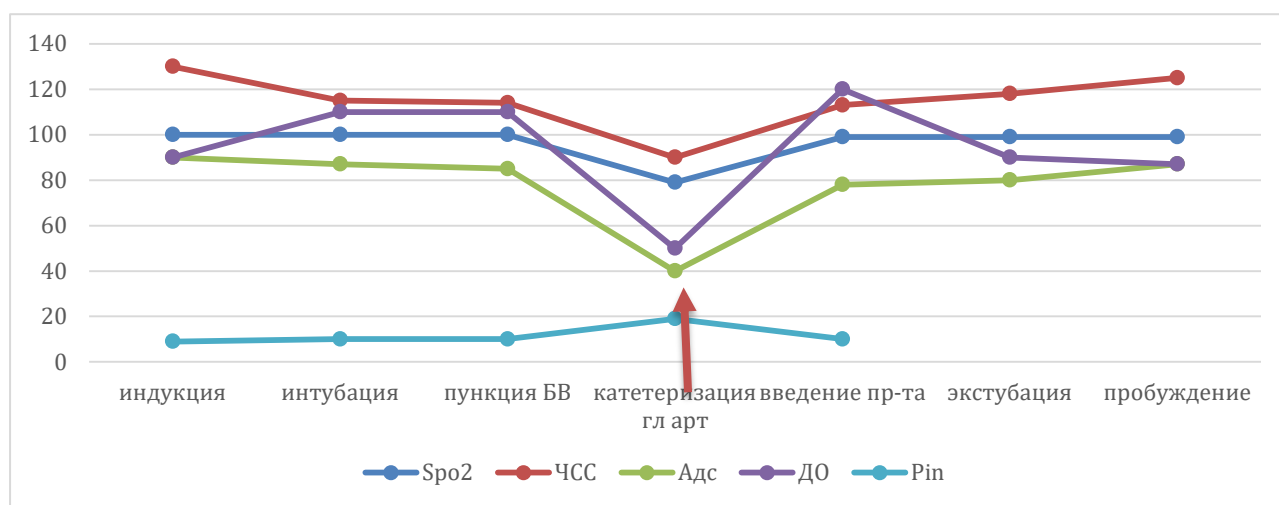
Вводный наркоз: пропофол 3 мг/кг + дексаметазон 0,5 мг/кг + рокуроний 0,6 мг/кг. Трахея интубирована трубкой 4,0 с/м; вентиляция — аппарат Datex-

Ohmeda, Pressure Control, FiO_2 в диапазоне 0,5–1,0. Анестезия поддерживалась севофлураном 3,0 об% (МАК 0,9).

Момент проведения катетера в глазную артерию ознаменовался двумя рефлекторными реакциями, развившимися одновременно.

Первая — тригеминопульмонарная: SpO_2 упала до 79%, ДО сократился вдвое относительно исходного — до 50 мл. Увеличение P_{insp} с 10 до 19 см H_2O за 30 с переломило ситуацию: ДО восстановился до расчётного уровня, SpO_2 поднялась до 99–100%.

Вторая — выраженный ТКР с коллапсом АД до 40/20 мм рт. ст. Потребовалось двухэтапное фармакологическое вмешательство: сначала болус адреналина 0,1% 2 мкг внутривенно, затем — поддерживающая инфузия 0,1–0,2 мкг/кг/мин длительностью 5 мин. Гемодинамика стабилизирована (Рисунок 14).



Стрелкой указано начало введения раствора адреналина

Рисунок 14 – Изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), SpO_2 , P_{in} , ДО, наблюдавшиеся у пациентки Т. во время процедуры СИАХТ [4]

Нормализация гемодинамических показателей и параметров ИВЛ открыла возможность для завершения процедуры: мелфалан введён в правую глазничную

артерию в дозе 4 мг. Восстановление спонтанного дыхания позволило экстубировать пациентку и транспортировать её в ОРИТ.

Ранний послеоперационный период осложнился гипотонией — АД 76/42 мм рт. ст. Коррекция потребовала вазопрессорной поддержки: норадреналин вводился инфузионно в дозе 0,2 мкг/кг/мин на протяжении 1 ч. Мониторинг в условиях ОРИТ продолжался сутки, после чего девочка переведена в профильное отделение и выписана под амбулаторное наблюдение по месту жительства.

3.4 Результаты сравнения групп по возрасту

В обеих возрастных группах при оценке показателей интраоперационного мониторинга (Таблица 11), а также дозы использованного раствора адреналина существенных различий не выявлено.

Также при сравнении двух групп процент развития ТКР оказался одинаковым. Однако длительность ТКР у детей младше 6 месяцев достоверно продолжительнее 9.00 ± 8.49 ; 9.00 (6.00, 12.00) мин против 1.55 ± 0.91 ; 1.50 (1.00, 2.00) минут в группе детей старше 6 мес. ($p=0.041$).

Таблица 11 – Показатели сравнения групп по возрасту пациентов

| Характеристика | Старше 6 мес., n-192 | Младше 6 мес., n-22 | p-value |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Вес, кг | 11.6 ± 4.5 ; 11.0 (9.3, 13.0) | 6.9 ± 1.1 ; 7.0 (6.0, 8.0) | <0.001 |
| Наличие рефлекса | 0,8 | | |
| Рефлекс был, сеансы | 300 | 32 | |
| Рефлекса не было, сеансы | 311 | 21 | |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------------|---|-------|
| Выраженность рефлекса | 0,7 | | |
| легкая | 196 (65,6%) | 17 (53,1%) | |
| средняя | 43 (14,4%) | 5 (15,7%) | |
| тяжелая | 60 (20%) | 10 (31,2%) | |
| Длительность рефлекса | 1.55±0.91;1.50 (1.00, 2.00) | 9.00±8.49;9.00 (6.00, 12.00) | 0.041 |
| ΔАД, мм.рт.ст. | 0.29±0.12;0.31 (0.26, 0.34) | 0.26±NA ¹ ; 0.26 (0.26, 0.26) | 0.7 |
| ΔДО, мл | 0.48±0.14;0.46 (0.41, 0.59) | 0.58±NA; 0.58 (0.58, 0.58) | 0.9 |
| SpO ₂ ,% | 0.77±0.14;0.84 (0.73, 0.86) | NA±NA; NA (NA, NA) | |
| Адреналин, мкг/кг(болюс) | 0.34±0.15;0.30 (0.25, 0.43) | 0.26±0.09;0.28 (0.22, 0.31) | 0.5 |

NA¹ — not available (нет данных)

Учитывая статистически значимое увеличение длительности проявлений ТКР в группе детей младше 6 месяцев, что может увеличивать риск развития жизнеугрожающих состояний, во многих клинических центрах мира детям младше 6 месяцев процедуры СИАХТ не проводятся.

3.5 Результаты данных интраоперационного периода у пациентов с ретробульбарной блокадой

20 пациентам (55,2%), у которых регистрировалась тяжелая степень выраженности рефлекса при втором сеансе СИАХТ, во время третьей процедуры была проведена общая анестезия с РББ с целью профилактики и лечения тяжелой степени ТКР. При сравнении выявлено статистически значимое уменьшение длительности ТКР в группе с РББ 1.14±0.82; 1.00 (0.48, 1.50) минут против

2.42±3.13; 2.00 (1.00, 2.75) мин (p=0.010). Значимого влияния на уровень снижения ДО и АД РББ не оказала (Таблица 12, Рисунок 15).

Таблица 12 – Сравнительная оценка группы пациентов с РББ с группой общей анестезии

| Характеристика | Общая анестезия, n-644 | Сочетанная анестезия, n-20 | p-value |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| возраст | 21±20; 12 (11, 24) | 20±12; 19 (12, 25) | 0.4 |
| Старше 6 мес. | 608 (94%) | 20 (100%) | |
| Младше 6 мес. | 36 (5,6%) | 0 (0%) | |
| ДО, мл | 0.56±0.16; 0.56 (0.45, 0.65) | 0.67±0.15; 0.68 (0.68, 0.69) | 0.10 |
| Выраженность рефлекса | 0,8 | | |
| Легкая степень | 205(64%) | 10(77%) | |
| Средняя степень | 46(14%) | 1(7,7%) | |
| Тяжелая степень | 68(22%) | 2(15%) | |
| Длительность рефлекса, мин | 2.42±3.13; 2.00 (1.00, 2.75) | 1.14±0.82; 1.00 (0.48, 1.50) | 0.010 |

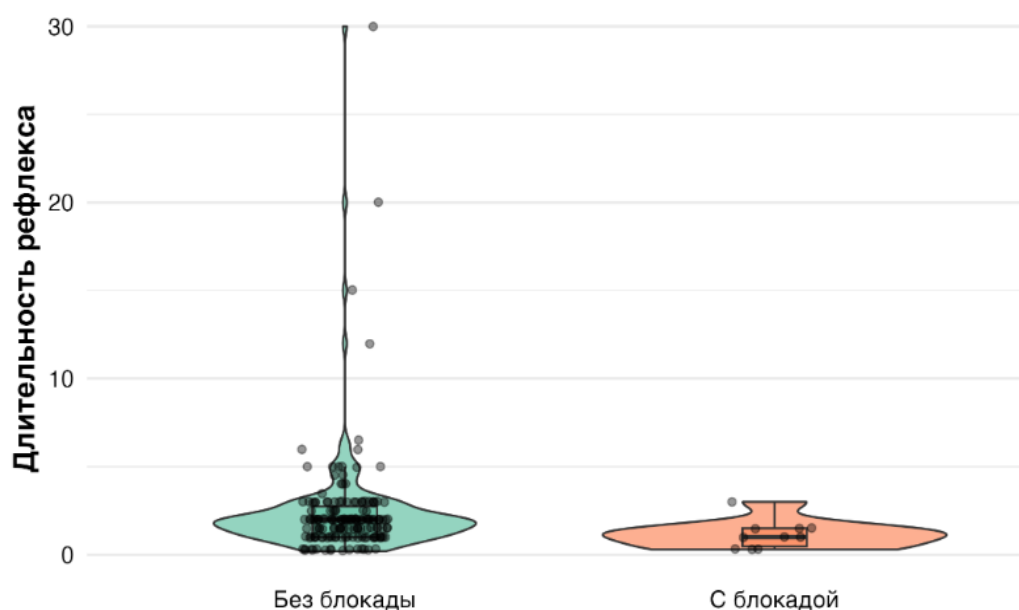


Рисунок 15 – Длительность ТКР у пациентов после РББ (минут)

Для выявления предикторов тяжёлой степени ТКР построены модели бинарной логистической регрессии с расчётом индекса Юдена — отдельно по возрасту и массе тела пациентов, перенёсших рефлекс. Диагностическая эффективность показателей с предикторной ценностью оценивалась методом ROC-анализа [42, 70].

Построение ROC-кривой основано на последовательном переборе пороговых значений исследуемого признака при бинарном решении «тяжёлая / нетяжёлая степень»: для каждого порога по экспериментальным данным рассчитываются чувствительность и специфичность. Цикл стартует при чувствительности 0% и специфичности 100%, завершается при чувствительности 100% и специфичности 0%. Точка баланса — координата кривой, в которой оба показателя достигают совместного максимума; соответствующее ей значение признака принимается за оптимальный диагностический порог. Около пороговой точки указываются специфичность (Sp) и чувствительность (Se).

Интегральную характеристику предсказательной силы модели даёт AUC, интерпретируемая по экспертной шкале. Согласованность классификации дополнительно верифицировалась индексом Юдена, вычисляемым по формуле: $J = 2 \cdot AUC - 1$. Чем выше значение J, тем выше диагностическая ценность изучаемого показателя [47, 77, 79].

3.6 Модель прогноза влияния возраста пациента на развитие тяжелой степени выраженности тригеминокардиального рефлекса

Диагностическая значимость возраста оценивалась методом ROC-анализа. Построение кривой на квадратной диаграмме позволило идентифицировать точку отсечения с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, а также рассчитать AUC.

Результаты представлены на рисунке 16. Чувствительность в точке отсечения составила 38%, специфичность — 89%; AUC достигла 0,634 (63%). Таблица координат ROC-кривой уточнила оптимальное сочетание:

чувствительность 0,379 (37%) при специфичности 0,891 (89%). Пороговое значение возраста как предиктора тяжёлой степени ТКР при СИАХТ — 24 месяца. Индекс Юдена равен 0,27.

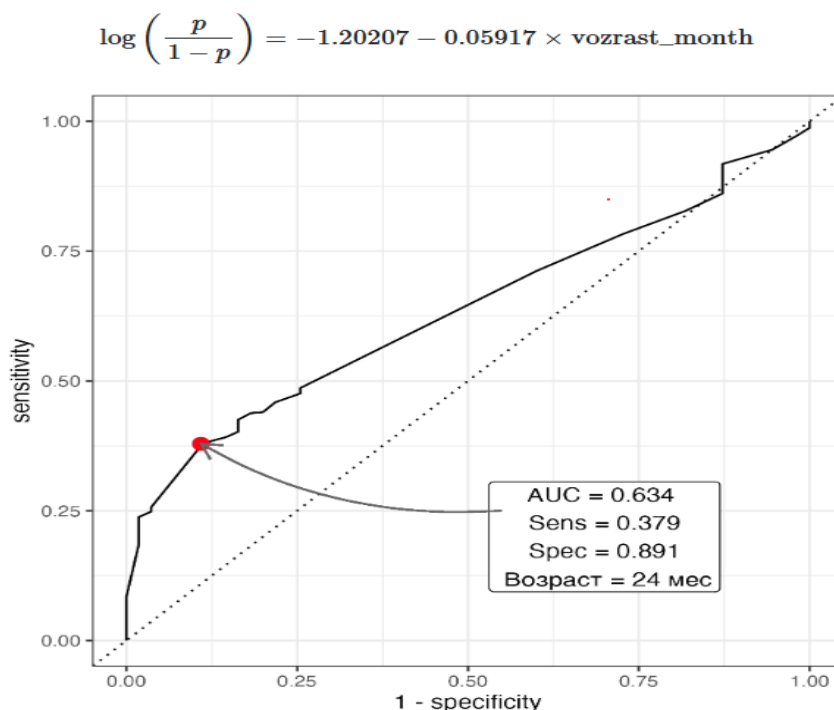


Рисунок 16 – Точность прогноза влияния возраста пациента на развитие ТКР

Порог в 24 месяца, установленный по индексу Юдена в модели бинарной логистической регрессии, лёг в основу сравнительного анализа двух возрастных групп (Таблица 13).

Группа младше 24 месяцев насчитывала 161 ребёнка. Средний возраст — 11 ± 4 ; 11 (8; 12) мес., масса тела — $9,6 \pm 2,0$; 9,9 (8,0; 11,0) кг, среднее число перенесённых процедур — $2,06 \pm 1,12$; 2,00 (1,00; 3,00). Межгрупповые различия по возрасту и числу процедур статистически значимы ($p < 0,001$).

Случаи среднетяжёлого и тяжёлого ТКР верифицированы исключительно у пациентов старше 24 месяцев, однако достоверной разницы между группами выявить не удалось ($p < 0,001$). Единственный показатель с подтверждённым межгрупповым различием — продолжительность эпизода ТКР: у детей младше 24 месяцев рефлекс сохранялся достоверно дольше — $2,49 \pm 2,57$; 2,00 (1,00; 3,00)

мин. против $2,04 \pm 3,90$; 1,50 (1,00; 2,00) мин. в старшей группе ($p = 0,004$).
 Параметры интраоперационного мониторинга и объём потреблённого адреналина
 значимых межгрупповых различий не обнаружили.

Таблица 13 – Сравнение групп пациентов по возрасту

| Характеристика | Старше 24 месяцев, n-53 | Младше 24 месяцев, n- 161 | P - value |
|-------------------------------------|--|--|------------------|
| Вес, кг | 15.0 ± 4.9 ; 14.0 (12.4, 16.0) | 9.6 ± 2.0 ; 9.9 (8.0, 11.0) | <0.001 |
| № процедуры | 2.73 ± 1.51 ; 3.00 (1.00, 4.00) | 2.06 ± 1.12 ; 2.00 (1.00, 3.00) | <0.001 |
| Наличие рефлекса | | | 0,2 |
| был | 10(19%) | 34(21%) | |
| Не было | 43(81%) | 127(79%) | |
| Степень выраженности рефлекса | <0,001 | | |
| Легкая | 10(100%) | 21(63,6%) | |
| средняя | 0(0%) | 5(15,2%) | |
| тяжелая | 0(0%) | 7(21,2%) | |
| Длительность рефлекса, мин | 2.04 ± 3.90 ; 1.50 (1.00, 2.00) | 2.49 ± 2.57 ; 2.00 (1.00, 3.00) | 0.004 |
| ДАД, мм рт. ст. | 0.34 ± 0.25 ; 0.32 (0.12, 0.60) | 0.32 ± 0.11 ; 0.32 (0.25, 0.40) | >0.9 |
| ДДО, мл | 0.54 ± 0.14 ; 0.57 (0.45, 0.64) | 0.57 ± 0.16 ; 0.57 (0.45, 0.68) | 0.6 |

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|------|
| ΔSpO_2 % | 0.86 ± 0.09 ; 0.88 (0.81, 0.92) | 0.83 ± 0.10 ; 0.86 (0.78, 0.90) | 0.3 |
| Доза адреналина, мкг/кг(болус) | 0.26 ± 0.09 ; 0.30 (0.16, 0.33) | 0.36 ± 0.15 ; 0.32 (0.27, 0.45) | 0.14 |

3.7 Модель прогноза влияния веса пациента на развитие тяжелой степени выраженности тригеминокардиального рефлекса

Диагностическая значимость массы тела как предиктора тяжёлой степени ТКР оценивалась построением ROC-кривой (Рисунок 17). В пороговой точке специфичность составила 88%, чувствительность — 40%. AUC достигла 0,662 (66%), что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. Сочетание чувствительности 0,404 и специфичности 0,880 определило оптимальную точку отсечения: масса тела 12,5 кг. Индекс Юдена для данного показателя равен 0,28.

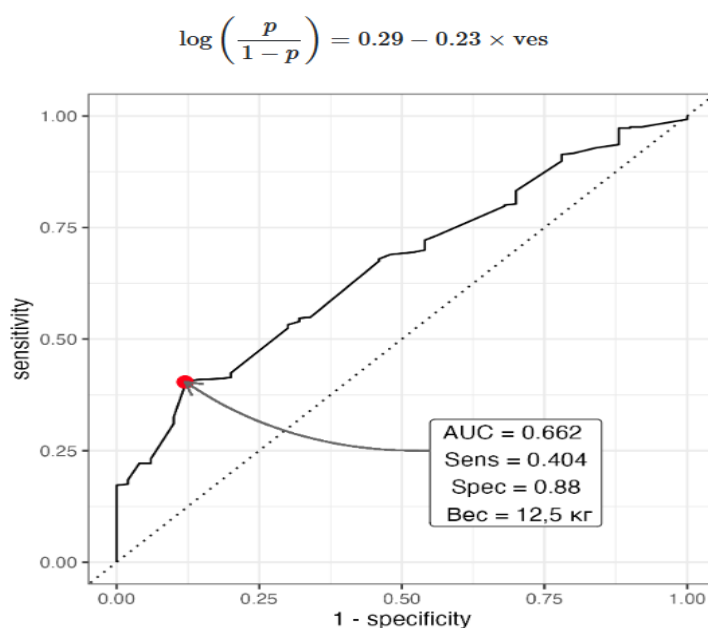


Рисунок 17 – Точность прогноза влияния веса пациента на развитие ТКР

По результатам логистической модели точка отсечения в 12,5 кг послужила основанием для разделения выборки на две группы. Характеристики когорты представлены в таблице 14.

В группу с массой тела менее 12,5 кг вошли 130 пациентов, в группу с массой тела более 12,5 кг — 84. Средний возраст составил 11 ± 6 ; 11 [8; 12] месяцев и 28 ± 26 ; 24 [12; 36] месяцев соответственно ($p < 0,001$). Средняя масса тела — $9,4 \pm 1,8$; 9,9 [8,0; 11,0] кг против $15,9 \pm 6,3$; 14,0 [13,0; 16,0] кг ($p < 0,001$).

Межгрупповые различия по тяжести ТКР оказались статистически значимыми ($p = 0,006$): у детей с массой тела менее 12,5 кг достоверно чаще регистрировались умеренная (16%) и тяжёлая (24%) степени выраженности рефлекса. У пациентов той же группы продолжительность рефлекса была больше — $3,01 \pm 3,91$; 2,00 [1,38; 3,00] ($p = 0,078$), — а суммарная доза эпинефрина, потребовавшаяся для купирования проявлений ТКР, превышала показатель группы сравнения: $0,37 \pm 0,15$; 0,33 [0,28; 0,44] мкг ($p = 0,048$). Все дети до 6 месяцев закономерно оказались в группе менее 12,5 кг, что дополнительно подтверждает повышенную уязвимость младенцев раннего возраста к жизнеугрожающим состояниям. В группе с массой тела более 12,5 кг фиксировалась исключительно лёгкая степень ТКР.

Таблица 14 – Сравнение групп пациентов по весу

| Характеристик а | Больше 12,5 кг, n-84 | Меньше 12, 5 кг, n-130 | p-value |
|----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Возраст, мес | 28 ± 26 ; 24 (12, 36) | 11 ± 6 ; 11 (8, 12) | $< 0,001$ |
| Вес, кг | $15,9 \pm 6,3$; 14,0 (13,0, 16,0) | $9,4 \pm 1,8$; 9,9 (8,0, 11,0) | $< 0,001$ |
| Наличие рефлекса | 0,5 | | |
| было | 65 (77%) | 25 (19%) | |
| Не было | 19 (23%) | 105 (81%) | |

Продолжение таблицы 14

| | | | |
|-------------------------------|---|---------------------------------|-------|
| Длительность рефлекса, мин | 1.23±0.64; 1.00 (1.00, 1.50) | 3.01±3.91; 2.00 (1.38, 3.00) | 0.078 |
| Степень выраженности рефлекса | 0.006 | | |
| легкая | 19(100%) | 15 (60%) | |
| средняя | 0(0%) | 4(16%) | |
| тяжелая | 0(0%) | 6 (24%) | |
| ΔАД, мм рт. ст. | 0.12±NA ¹ ; 0.12 (0.12, 0.12) | 0.33±0.07; 0.31 (0.30, 0.34) | 0.3 |
| ΔДО, мл | 0.30±NA; 0.30 (0.30, 0.30) | 0.53±0.11; 0.52 (0.45, 0.62) | 0.3 |
| SpO ₂ , % | 0.86±0.09; 0.88 (0.81, 0.92) | 0.77±0.14; 0.84 (0.73, 0.86) | 0.3 |
| Адреналин, мкг/кг(болюс) | 0.26±0.10; 0.30 (0.16, 0.30) | 0.37±0.15; 0.33 (0.28, 0.44) | 0.048 |

NA¹ — not available (нет данных)

В главе представлены систематические данные о клинической характеристике ТКР у 214 пациентов с РБ и анализ факторов, влияющих на его выраженность и тяжесть. Частота ТКР составила 50% с наибольшей регистрацией во втором сеансе СИАХТ (48,5%) и последующим снижением при повторных процедурах. У детей младше 6 месяцев отмечена достоверно большая длительность проявлений рефлекса. Лёгкая форма ТКР преобладала, однако у

24% пациентов наблюдались тяжёлые формы с жизнеугрожающими состояниями. РББ снижала продолжительность ТКР, а логистическая регрессия и ROC-анализ выявили возраст менее 24 месяцев и массу тела менее 12,5 кг как значимые предикторы риска тяжёлого течения [5]. Результаты подчеркивают необходимость учёта возрастно-весовых факторов при планировании анестезиологического обеспечения и профилактики осложнений.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выживаемость при РБ сегодня достигает 95–100% — цифра, неосуществимая до эпохи мультидисциплинарных протоколов и неoadьювантной мультимодальной химиотерапии. Лечебная стратегия подчинена трёхуровневой логике: сначала жизнь, затем орган, затем зрительная функция. Ещё два десятилетия назад распространённая опухоль почти автоматически означала удаление глаза; внедрение СИАХТ и локальной доставки цитостатиков для воздействия на витреальные отсевы сделало энуклеацию вынужденным исключением, а не правилом.

Сравнение СИАХТ с внутривенной химиотерапией по противоопухолевой активности не выявляет существенных различий, тогда как токсикологический профиль расходится принципиально: нефро- и гепатотоксичность, кардиомиопатия, миелосупрессия при интраартериальном пути введения выражены несопоставимо меньше. Обратная сторона — угроза тяжёлых КРН, превращающая каждого кандидата на СИАХТ в пациента высокого анестезиологического риска вне зависимости от исходного соматического статуса.

Литература фиксирует отдельные фрагменты этой проблемы, однако целостной доказательной базы по прогнозированию, превентивному ведению и анестезиологическому сопровождению — прежде всего у детей первых месяцев жизни — до сих пор не сложилось.

Анализ проведенных сеансов СИАХТ у пациентов разных возрастных групп, выявление возможных факторов риска развития ТКР, поиск способов лечения и профилактики развития рефлекса послужили основой данного исследования.

Клиническая картина ТКР в условиях СИАХТ характеризуется сочетанием гемодинамических и дыхательных нарушений и выходит за рамки классического окулокардиального рефлекса. Одновременное развитие брадикардии, артериальной гипотензии и резкого снижения лёгочного комплайенса указывает на

активацию центральных вегетативных механизмов с преобладанием парасимпатического влияния и рефлекторным повышением лёгочного сосудистого сопротивления.

ТКР развивался примерно в половине всех сеансов СИАХТ. Первая процедура не является безопасной в этом отношении — рефлекс фиксировался уже при ней в 6,9% случаев, однако пик приходится на второй сеанс: КРН той или иной степени тяжести возникали у каждого второго пациента (48,6%). Нарастание частоты при повторных вмешательствах, вероятно, отражает сенсibilизацию афферентных волокон тройничного нерва после первичной активации рефлекторной дуги. Показательна и обратная закономерность: повторного эпизода ТКР в рамках одной процедуры не зарегистрировано ни разу, что указывает на кратковременную рефрактерность дуги непосредственно после её срабатывания.

Отдельного внимания заслуживает удельный вес тяжёлых форм. Выраженная степень ТКР зафиксирована у 21% детей — иными словами, каждый пятый пациент оказывался в жизнеугрожающем состоянии: падение лёгочной податливости, гиперкапния, гипоксемия, снижение АД и риск остановки сердечной деятельности развивались в совокупности, требуя немедленного вмешательства.

Согласно результатам исследования, в обеих возрастных группах при оценке показателей интраоперационного мониторинга дозы использованного раствора адреналина статистически значимых различий не показали. Однако длительность ТКР у детей младше 6 месяцев достоверно продолжительнее 9.00 ± 8.49 ; 9.00 (6.00, 12.00) мин. против 1.55 ± 0.91 ; 1.50 (1.00, 2.00) мин. в группе детей старше 6 мес. ($p=0.041$). Это может косвенно рассматриваться как фактор риска тяжелого течения процедуры для детей младшего возраста.

С целью более точного выявления факторов риска развития тяжелой степени ТКР у детей был проведен анализ модели бинарной логистической регрессии. Для этого были созданы модели по возрасту и весу пациентов, перенесших ТКР. Оказалось, что пороговая величина для фактора риска развития

тяжелой степени выраженности ТКР составляет возраст 24 месяца и вес 12,5 кг. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на функциональную незрелость автономной нервной системы у детей раннего возраста и ограниченные компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы в данной возрастной группе. В этом контексте возраст и масса тела следует рассматривать как клинически значимые параметры оценки анестезиологического риска при планировании СИАХТ.

При анализе групп пациентов по факторам риска было выявлено, что длительность наблюдения ТКР у детей младше 24 месяцев статистически значимо дольше, чем у детей старшей возрастной группы, 2.49 ± 2.57 ; 2.00 (1.00, 3.00) мин. против 2.04 ± 3.90 ; 1.50 (1.00, 2.00), $p=0,004$, тоже наблюдается и у пациентов с весом меньше 12,5 кг 3.01 ± 3.91 ; 2.00 (1.38, 3.00) мин., против 1.23 ± 0.64 ; 1.00 (1.00, 1.50) мин., $p=0,078$, а также дети с массой тела менее 12,5 кг статистически достоверно демонстрируют в большей частоте случаев среднюю (17%) и тяжелую (28,6%) степень выраженности ТКР, $p=0,006$. У этой группы пациентов для купирования клинических проявлений ТКР требуется большее количество мкг адреналина 0.37 ± 0.15 ; 0.33 (0.28, 0.44), против 0.26 ± 0.10 ; 0.30 (0.16, 0.30) $p=0,048$.

Таким образом, дети старше 24 мес. и весом более 12,5 кг демонстрируют только легкую степень выраженности ТКР.

С целью оценки эффективности проведения РББ как профилактики развития КРН и лечения их проявлений в нашем исследовании было проведено сравнение групп детей, которые перенесли третий сеанс СИАХТ с РББ и без нее. Выявлено статистически значимое уменьшение длительности ТКР в группе с РББ 1.14 ± 0.82 ; 1.00 (0.48, 1.50) мин. против 2.42 ± 3.13 ; 2.00 (1.00, 2.75) мин. ($p=0,010$) в группе стандартной комбинированной анестезии, что еще раз подтверждает эффективность регионарных методов анестезии в борьбе с проявлениями вегетативных рефлексов и необходимость дальнейшего поиска способов профилактики развития ТКР в этом направлении.

Основной целью разработки и внедрения способа анестезиологического обеспечения при СИАХТ было создание протокола действий анестезиолога,

позволяющего быстро и четко реагировать на начальные проявления ТКР, купировать их своевременно, не допуская развития жизнеугрожающих состояний при ТКР различной степени выраженности.

Оптимальная тактика в отношении ТКР — предмет незакрытой дискуссии: согласованной позиции среди исследователей нет. Практика учреждения и литературные источники тем не менее сходятся в одном: эпинефрин 1–10 мкг/кг [7, 1] вводится без промедления, причём ожидать присоединения гемодинамических расстройств для принятия решения не следует.

Почему именно эпинефрин? Молекулярная логика препарата делает его безальтернативным. Связываясь с рецептором, он запускает аденилатциклазу на внутренней стороне клеточной мембраны — внутри клетки накапливаются цАМФ и Ca^{2+} . Инфузия со скоростью 0,04–0,1 мкг/кг/мин реализует несколько эффектов одновременно:

- ЧСС и сократимость миокарда возрастают, ударный и минутный объём крови увеличиваются;
- общее периферическое сосудистое сопротивление снижается;
- гладкомышечные волокна бронхиального дерева расслабляются;
- антиген-опосредованный выброс гистамина и лейкотриенов подавляется;
- бронхоспазм купируется, отёчность слизистой бронхов не развивается.

Поскольку дебют ТКР — бронхоспазм, именно β -адреномиметический компонент действия эпинефрина оказывается решающим. Ни один другой кардиотоник этим свойством не обладает, что делает эпинефрин безальтернативным агентом первой линии при рефлекторных реакциях данного типа.

Более того, если КРН возникающие во время сеансов СИАХТ, — это вегетативный механизм, то исследования должны быть направлены на определение афферентных и эфферентных путей их возникновения, особенно у пациентов раннего возраста с повышенным риском развития выраженных автономных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальная доставка цитостатика через глазничную артерию принципиально меняет фармакокинетику лечения: системная абсорбция препарата минимизируется, а его концентрация непосредственно в опухолевом очаге остаётся терапевтически значимой. Следствием служит существенное снижение частоты нейтропении, анемии и риска вторых опухолей. Сниженная системная нагрузка открывает возможность применять высокие дозы мелфалана и топотекана — агентов, системное введение которых лимитировалось бы токсичностью. Дополнительный практический выигрыш — сокращение длительности госпитализации: при неосложнённом интраоперационном течении ребёнка выписывается уже на следующие сутки.

Накопленный опыт показывает, что КРН при СИАХТ — не редкое исключение, а ожидаемая клиническая реальность, особенно при повторных сеансах. Тяжесть нарушений варьирует от лёгкой до выраженной, однако в любом варианте каждый пациент, которому планируется процедура, должен расцениваться как больной высокого риска.

Скоординированность действий анестезиолога и рентгенэндоваскулярного хирурга — обязательное условие управления рефлекторными реакциями. Блокирование афферентных ноцицептивных путей — системными препаратами или методами регионарной анестезии — прерывает активацию рецепторов глазничной артерии прежде, чем рефлекс успеет реализоваться.

Падение ДО требует поэтапного ответа. Первый шаг — немедленная пауза в катетерных манипуляциях с одновременным подъёмом давления в дыхательных путях. Если достигнутого недостаточно, без промедления вводится болюс эпинефрина 0,5–1 мкг/кг внутривенно: проходимость бронхиального дерева восстанавливается быстро, дальнейшее ухудшение гемодинамики предотвращается.

РББ при выраженных КРН встраивается в анестезиологический протокол

отдельным элементом — не как замена базовой тактики, а как инструмент снижения частоты и амплитуды рефлекторных реакций, расширяющий границы безопасности вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. При проведении анестезии во время СИАХТ возникают тяжелые, жизнеугрожающие осложнения, требующие экстренной интенсивной терапии и реанимации, обусловленные развитием ТКР. Наибольший процент (48,5%) развития рефлекса отмечается во время второго сеанса СИАХТ. При сравнении пациентов по степени выраженности ТКР, каждый пятый ребенок (21%) находился в крайне тяжелом состоянии с выраженными симптомами снижения податливости легких, сопровождавшихся экстремальной гиперкапнией, гипоксемией, снижением АД, нарушениями сердечного ритма, что совпадает с данными мировой литературы.

2. По данным ROC-анализа выявлены диагностические пороговые величины для факторов риска развития тяжелой степени выраженности ТКР, ими оказались возраст (младше 24 месяцев) и вес (меньше 12,5 кг).

3. Частота проведения сеансов СИАХТ у детей младше 6 месяцев достоверно не оказала влияния на степень выраженности ТКР, однако длительность рефлекса у детей младше 6 месяцев достоверно дольше, чем у детей старшей возрастной группы: 9.00 ± 8.49 ; 9.00 (6.00, 12.00) минут против 1.55 ± 0.91 ; 1.50 (1.00, 2.00) минут соответственно.

4. На основании выявленных факторов риска и на основании разработанного алгоритма действий при разной степени выраженности ТКР разработан и внедрен протокол проведения анестезиологического обеспечения с применением адреномиметика, обладающего α и β -адреномиметическим эффектом при СИАХТ у детей с РБ, для предотвращения и лечения жизнеугрожающих осложнений.

5. Проведение РББ при повторных сеансах СИАХТ у пациентов, имевших ТКР тяжелой степени выраженности при втором сеансе СИАХТ, позволяет достоверно уменьшить длительность рефлекса до 1.14 ± 0.82 ; 1.00 (0.48, 1.50) минут ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации по анестезиологическому обеспечению СИАХТ у детей структурированы по четырём позициям.

1. Предоперационная подготовка выходит за рамки рутинного обследования. Обязательному анализу подлежат анамнестические данные — возраст, масса и рост ребёнка, число предшествующих сеансов и их течение: второй и последующие сеансы, возраст младше 24 месяцев и масса тела менее 12,5 кг независимо определяют высокий риск осложнений. Из инструментальных методов добавляются Эхо-КГ для оценки сократительной функции миокарда и выявления возрастных структурных особенностей в частности, открытого овального окна, а также МРТ головного мозга для исключения аномалий сосудистой анатомии.

2. Установка ЦВК производится за сутки до процедуры. Рентген-контроль выполняется для подтверждения положения дистального конца катетера в проекции верхней полой вены или правого предсердия, а также для исключения пневмо- и гидроторакса. Центральный доступ принципиален: при манифестации ТКР раствор эпинефрина должен поступать непосредственно в центральный кровоток.

3. Вид анестезии при СИАХТ у детей — исключительно общая эндотрахеальная ингаляционная с обязательным применением миорелаксантов. Это условие продиктовано вероятностью бронхоспазма как проявления КРН, в том числе выраженной степени тяжести.

4. Премедикация до интубации трахеи включает три препарата:

- атропин 0,01 мг/кг — для профилактики брадикардии при активации ТКР и снижения секреции слизистой верхних дыхательных путей;
- ондансетрон в возрастной дозе — для предупреждения ПОТР;
- дексаметазон 0,15 мг/кг, но не более 4 мг, для потенцирования анальгетического эффекта и профилактики ПОТР.

5. Раствор эпинефрина готовится до начала процедуры: доза рассчитывается

заранее, магистраль промывается и подключается к порту ЦВК. Любая задержка в момент развития ТКР недопустима — система должна быть готова к немедленному болюсному введению.

6. Мониторинг в ходе СИАХТ выходит за рамки стандартного. Обязательно отслеживаются ДО и пиковое давление в дыхательных путях (P_{insp}) для своевременного выявления начала рефлекса, EtCO₂ как маркер нарастающей гиперкапнии, АД, ЧСС и SpO₂.

7. ИВЛ ведётся в режиме Pressure Control — при технической возможности с гарантией объёма; ДО рассчитывается из соотношения 6–8 мл/кг. Поскольку гиперкапния при СИАХТ является закономерным следствием тригеминно-пульмонарного рефлекса, целевой уровень EtCO₂ устанавливается в диапазоне 32–35 мм рт. ст. — режим умеренной гипервентиляции служит превентивным буфером.

8. Спустя 10–15 с после позиционирования микрокатетера в устье а. ophthalmica первое же дыхательное движение с признаками снижения лёгочного комплайенса запускает характерную картину: ДО последовательно убывает — 80 → 70 → 50 → 30 мл. Реакция бригады на этот момент строго одновременная:

- перфузор подаёт болюс эпинефрина; хронометраж запускается незамедлительно;
- P_{insp} поднимается до значения, при котором ДО удерживается на уровне не менее 50% от исходного — при необходимости до 22–38 см вод. ст.;
- частота вентиляционных циклов увеличивается в 1,5 раза; – непрерывный контроль охватывает АД, ЧСС, SpO₂, ДО и конфигурацию плетизмограммы;
- при тяжёлом ТКР эндоваскулярный хирург полностью приостанавливает манипуляции — до достижения стабильного состояния пациента.

9. Критерии положительной динамики при купировании ТКР — постепенный прирост ДО, восстановление выраженной пульсовой волны на плетизмограмме, стабилизация АД и SpO₂ не ниже 90%. По мере нормализации показателей параметры вентиляции возвращают к исходным значениям поэтапно.

При отсутствии ответа на первый болюс вводится повторная доза

эпинефрина. При использовании однопросветного ЦВК необходимо следить за достаточной скоростью промывки общей магистрали инфузионным раствором — застой препарата в линии задерживает его поступление в кровоток. Жизнеугрожающая гипоксемия в сочетании с нарастающей гиперкапнией служат абсолютным показанием к прекращению процедуры: микрокатетер экстренно извлекается из *a. ophthalmica*; решение принимается командой исполнителей коллегиально.

10. РББ включается в протокол анестезиологического обеспечения на основании чёткой нейрофизиологической логики. ОРР и ОКР используют общие афферентные пути, однако ОРР ретранслируется в зонах дыхательного контроля, а эфферентные импульсы распространяются по диафрагмальному нерву и другим нервам, участвующим в регуляции дыхания. Блокирование афферентного звена рефлекса устраняет субстрат для его реализации. Показание к РББ — тяжёлый ТКР, развившийся в ходе второго сеанса СИАХТ, при условии что пациенту запланирована третья процедура.

11. Гепаринопрофилактику начинают после пункции и катетеризации бедренной артерии. Суммарная доза 60 ЕД/кг делится поровну: 30 ЕД/кг вводят микроструйно через ЦВК, оставшиеся 30 ЕД/кг подключают постоянной микроструйной инфузией для промывки микрокатетера.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АДср — среднее артериальное давление
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ВАК — высшая аттестационная комиссия
- ВГД — внутриглазное давление
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВСА — внутренняя сонная артерия
- ДО — дыхательный объем
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИКР — индекс кислородного резерва крови
- КРН — кардиореспираторные нарушения
- МАК — минимальная альвеолярная концентрация
- ОА — общая сонная артерия
- ОКР — окулокардиальный рефлекс
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОРР — окулореспираторный рефлекс
- ОСА — общая сонная артерия
- РБ — ретинобластома
- РББ — ретробульбарная блокада
- Са — кальций
- СИАХТ — селективная интраартериальная химиотерапия
- ТКР — тригеминокардиальный рефлекс
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- ЦВК — центральный венозный катетер
- ЧСС — число сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография

ABC — международная классификация интраокулярной ретинобластомы

ASA — американское общество анестезиологов

AUC — площадь под ROC-кривой

EtCO₂ — концентрация углекислоты в конце выдоха

HGB — гемоглобин

HTC — гематокрит

IQR — межквартильный размах

MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

Mean — среднее арифметическое значение

NA — «not available» (нет данных)

OD — правый глаз

OS — левый глаз

P_{insp} — давление на вдохе в контексте искусственной вентиляции легких

PLT — тромбоциты

Q1 — 25 перцентиль

Q3 — 75 перцентиль

RBI — ген онкосупрессор

RBC — эритроциты

RDW — ширина распределения эритроцитов

Rh-гр.кл. — рентгенография грудной клетки

ROC-кривая — график, позволяющий оценить точность диагностических тестов

RW — реакция Вассермана

SD — стандартное отклонение

SpO₂ — насыщение кислородом венозной крови

TNM — международная система классификации злокачественных опухолей

WBC — лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина, А. Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения / А. Ф. Бровкина // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 15-19.
2. Горовцова, О. В. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / О. В. Горовцова, Т. Л. Ушакова, В. Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 175-187.
3. Интервенционная радиология в онкологии: национальное руководство // Б. И. Долгушин, М. В. Авалиани, В. В. Акинфеев [и др.] – Москва: Видар-М, 2022. – 783 с.
4. Клинические случаи успешного лечения жизнеугрожающих осложнений при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой / Е. А. Ковалева, Е. И. Белоусова, Н. В. Матинян, Т. Л. Ушакова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2023. – Т. 10. – № 3. – С. 82-88.
5. Ковалева, Е. А. Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой / Е. А. Ковалева, Н. В. Матинян, Т. Л. Ушакова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22. – № 5. – С. 78-85.
6. Ковалева, Е. А. Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор / Е. А. Ковалева, Н. В. Матинян, Т. Л. Ушакова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024. – Т. 11. – № 4. – С. 81-88.
7. Местная анестезия: практическое руководство / М. Ф. Малрой, К. М. Бернарде, С. Б. Макдональд, Ф. В. Салинас. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 400 с.
8. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование / Т. Л.

Ушакова, И. А. Трофимов, О. В. Горовцова [и др.] // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 51-69.

9. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы / Е. Е. Зеленова, В. М. Козлова, О. В. Югай [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2023. – Т. 10. – № 2. – С. 34-43.

10. Особенности регионарной анестезии и возможные осложнения в офтальмохирургии / В. В. Мясникова, С. Н. Сахнов, А. О. Марцинкевич, М. В. Головатая // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 138-147.

11. Патент N 2598453 С1 Российская Федерация, МПК А61F 9/007. Способ регионарной анестезии при офтальмохирургическом вмешательстве у детей: № 2015136194/14: заявл. 27.08.2015: опубл. 27.09.2016 / Л. С. Коробова, Е. В. Подусков, Е. С. Арестова [и др.]; заявитель ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

12. Патент N 2713838 С1 Российская Федерация, МПК А61М 16/01, А61К 31/02, А61К 31/137. Способ анестезиологического обеспечения при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей: № 2019112234: заявл. 23.04.2019: опубл. 07.02.2020 / Н. В. Матинян, Е. И. Белоусова, Л. А. Мартынов [и др.] ; заявитель ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

13. Патент № 2672127 С1 Российская Федерация, МПК А61F 9/007, А61В 6/00, А61М 25/095. Способ селективной доставки химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей: № 2017131730: заявл. 11.09.2017: опубл. 12.11.2018 / Б. И. Долгушин, Э. Р. Виршке, И. А. Кукушкин [и др.]; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

14. Рекомендации по проведению катетеризации подключичной и других центральных вен / С. А. Сумин, В. В. Кузьков, В. И. Горбачев, К. Г. Шаповалов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 7-18.

15. Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 686 с.
16. Ретинобластома. Часть 1. Клинико-диагностические аспекты / С. В. Иванова, С. А. Кулева, Н. Н. Садовникова [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20. – № 3. – С. 159-164.
17. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы / Иванова С. В., Кулева С. А., Садовникова Н. Н. [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 197–203.
18. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой / Б. И. Долгушин, Т. Л. Ушакова, И. В. Погребняков [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 7-24.
19. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / Т. Л. Ушакова, А. С. Волкова, О. В. Горовцова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т7. – № 4. – С. 15-34.
20. Саакян, С. В. Современные представления о структуре заболеваемости, этиопатогенезе, клиническом течении и лечении ретинобластомы / С. В. Саакян // Избранные лекции по детской офтальмологии. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 83-101.
21. Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев / Е. А. Ковалева, Н. В. Матинян, Т. Л. Ушакова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2025. – Т. 12. – № 3. – С. 39-46.
22. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай. – № интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов) / Т. Л. Ушакова, В. Г. Поляков, А. Д. Родина [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – № РЖДГиО. – 2022. – Т9. – № 2. – С. 93-105.

23. Эффект родительского происхождения мутации в гене *RBI* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью / Е. А. Алексеева, О. В. Бабенко, В. М. Козлова [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 8. – № 205. – С. 21-28.
24. Эффективность и безопасность ретробульбарной блокады ропивакаином при проведении селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой / Е. И. Белоусова, Н. В. Матинян, Л. А. Мартынов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 3. – С. 58-64.
25. A comparison of the incidence of the oculocardiac and oculorespiratory reflexes during sevoflurane or halothane anesthesia for strabismus surgery in children / C. E. Allison, J. J. De Lange, F. D. Koole [et al.] // Anesthesia Analgesia. – 2000. – Vol. 90. – № 2. – P. 306–310.
26. A phase I/II study of direct intraarterial. – № ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results/ D. H. Abramson, I. J. Dunkel, S. E. Brodie [et all.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 1398-1404.
27. A prospective, randomised, double-masked comparison of local anaesthetic agents for vitrectomy / Y. L. Zhou, Y. Tong, Y. X. Wang [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 101. – № 8. – P. 1016-1021.
28. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma / M. A. Kato, N. Green, K. O'Connell [et al.] // Paediatric Anaesthesia. – 2015. – Vol. 25. – № 6. – 595-602
29. Abramson, D. H. Update on retinoblastoma / D.H. Abramson, A.C. Scheffler // Retina. – 2004. – № 24. – P. 828–848.
30. American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual / M. B. Amin, S. B. Edge, F. L. Greene [et al.] // 8th ed. New York by Springer. – 2017. – P. 819–831.

31. An experimental model of oculorespiratory reflex / A. K. Khurana, I. Khurana, R. N. Yadav [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. –1992. – Vol. 76. – № 2. – P. 76-78.
32. Ancona-Lezama, D. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review / D. Ancona-Lezama, L. A. Dalvin, C. L. Shields // *Indian J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 68. – № 11. – P. 2356-2365.
33. Association of Lower Age and Cardiorespiratory Events during Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Prospective Observational Study / M. F. Lima, L. F. Teixeira, S. B. D. M. Teruya [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2023. – Vol. 44. – № 7. – P. 828-832.
34. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma / T. J. Phillips, S. P. McGuirk, H. K. Chahal [et al.] // *Paediatric Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 23. – № 10. – P. 940-945.
35. Bhalla, A., Paediatric applied respiratory physiology – the essentials / A. Bhalla, R. G. Khemani & C. J. L. Newth // *Paediatrics and Child Health*. – 2017. – Vol. 27. – № 7. – P. 301-310.
36. Boughton, B. Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Promising but Controversial / B. Boughton // *Eyenet*. – 2013. – №9. – P. 31–33.
37. Cardiorespiratory Events in Children During Chemoembolization of Ophthalmic Artery for Retinoblastoma / M. C. Martínez-Ávila, R. Carrasquilla, A. Oyola [et. al.] // *Cureus*. – 2021. –Vol.13. – № 7. –P. 1-3.
38. Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma / P. Taich, A. Ceciliano, E. Buitrago [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – № 4. – P. 889-897.
39. Clinical therapeutic efficiency of chemoreduction and local therapy for children with retinoblastoma / J. Qian, K. Xue, Y. J. Gao [et al.] // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2010. – Vol. 46. – № 4. – P. 312–316.
40. Eke, T. The national survey of local anesthesia for ocular surgery II. Safety profiles of local anaesthesia techniques / T. Eke, J. R. Thompson // *Eye*. –1999. – Vol. 13. – № 2. – P. 196–204.

41. Extra-Ocular Vascular and Cardiorespiratory Events During Intra-Arterial Chemotherapy in Children With Retinoblastoma: Incidence, Predictive Risk Factors, Management, and Impact on Further Treatment / M. Bastien, A. Chaouch, F. Puccinelli [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2025. – Vol. 72. – № 7. – P. 1-9.
42. Grigor'ev, S. G. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems / S. G. Grigor'ev, Yu. V. Lobzin, N. V. Skripchenko // *Zhurnal infektologii*. – 2016. – Vol. 8. – № 4. – P. 36-45.
43. Harris, E. A. Trigemino-cardiac Reflex after Direct Infusion of Chemotherapy into the Ophthalmic Artery for Retinoblastoma / E. A. Harris, B. Gaynor // *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 5. – № 5. — P. 365.
44. Harris, E. A. Letter to the Editor regarding ‘Autonomic cardiorespiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma by Phillips, McGuirk, Chahal et al. / E. A. Harris // *Pediatric Anesthesia*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 224-231.
45. Heart rate variability and oxygen reserve index during cardiorespiratory events in patients undergoing ophthalmic arterial chemotherapy: a prospective observational study / Y. J. Cho, D. E. Jung, Y. Oh [et al] / *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2022. – Vol. 36. – № 2. – P. 557-567.
46. Hughes, G. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis / G. Hughes, J. Kopetzky, N. McRoberts // *Entropy*. – 2020. – Vol. 26.22. – № 9. – P. 938-955.
47. Hughes, G. On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values / G. Hughes // *Entropy*. – 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 593-604.
48. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children / J. R., Dillman, P. J. Strouse, J. H. Ellis [et al.] // *American Roentgen Ray Society*. – 2007. – Vol. 188. – № 6. – P. 1643-1647.

49. Intra-Arterial Chemotherapy as Primary Therapy for Retinoblastoma in Infants Less than 3 Months of Age: A Series of 10 Case-Studies / M. Chen, J. Zhao, J. Xia [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 9, 11. – № 8. – P. 1-9.
50. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma / D. H. Abramson, Y. R. Gobin, B. R. Marr [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119. – № 8. – P. 1720-1721.
51. Intraarterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications / C. L. Shields, C. G. Bianciotto, P. Jabbour [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129. – № 11. – P. 1407-1415.
52. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the dosimetric impact / A. Guasti, S. Leonini, E. Bertelli E. [et al.] // Neuroradiology. – 2019. – Vol. 61. – № 9. – P. 1083-1091.
53. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four year experience / Y. R. Gobin, I. J. Dunkel, B. P. Marr [et al.] // Arch Ophthalmology. – 2011. – Vol. 129. – № 6. – P. 732–737.
54. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma—a paradigm change / F. P. Manjandavida, C. Stathopoulos, J. Zhang [et al.] // Indian Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol.67. – № 6. –P. 740.
55. Klumpp, S. Hemodynamic instability induced by superselective angiography of the ophthalmic artery / S. Klumpp, L. M. Jorge, M. A. Aziz-Sultan // Case Report Anesthesiology. – 2013. – № 408670. – P. 3.
56. Lewis, H. Update on anaesthesia for paediatric ophthalmic surgery / H. Lewis1, I. James // BJA Education. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 32-38.
57. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study / J. H. Francis, P. Schaiquevich, E. Buitrago [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – № 9. – P.1810-1817.
58. Mullin, M. Anesthetic Implications of Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Literature Review/ – Текст электронный / M. Mullin // Nurse Anesthesia Student Capstones: сайт. – 2020. – URL: https://digitalcommons.otterbein.edu/stu_cap/45 (дата обращения: 14.10.2024).

59. Murphree, L. A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification / L. A. Murphree // *Ophthalmology Clinics North America*. – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 41–53.
60. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits / T. W. Wilson, H. S. Chan, G. M. Moselhy [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1390–1395.
61. Polania Gutierrez, J. J., Retrobulbar Block. – Текст электронный / J. J. Polania Gutierrez, E. Riveros Perez // StatPearls: сайт. – 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562230> (дата обращения 20.04.2024)
62. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene / J. Wiggs, M. Nordenskjöld, D. Yandell [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1988. Vol. 318. – № 3. – P. 151-157.
63. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia / M. C. Nghe, A. Godier, A. Shaffii [et al.] // *Paediatric Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 28. – № 2. – P. 120-126.
64. Real-time visualization of ultrasound-guided retrobulbar blockade: an imaging study / C. Luyet, U. Eichenberger, B. Moriggl [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 101. – № 6. – P. 855-859.
65. Retinoblastoma / H. Dimaras, K. Kimani, E. A. Dimba [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – № 9824. – P. 1436–46.
66. Retinoblastoma / H. Dimaras, T. W. Corson, D. Cobrinik D. [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2015. – Vol. 1. – № 15021. – P. 1-54.
67. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy / C. L. Shields, E. M. Fulco, J. D. Arias [et al.] // *Eye*. – № Basingstoke. – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 253–264.
68. Retinoblastoma in Asia / M. Jain, D. Rojanaporn, B. Chawla [et all.] // *Eye*. – 2019. – № 33. – P. 87–96.

69. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know / V. M. Silvera, J. B. Guerin, W. Brinjikji, L. A. Dalvin // *Neuroradiology*. – 2021. – Vol 42. – № 4. – P. 618-626.
70. Saad, M., Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction / M. Saad, I. H. Lee // *BMC Med Inform Decis Mak*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 255-267.
71. Scharoun, J. H. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery / J. H. Scharoun, J. H. Han, Y. R. Gobin // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126. – № 1. – P. 165-172.
72. Stoelting's Anesthesia and co-existing disease / L. R. Hines, S. B. J. Hines, R. L. & K. E. Marschal // Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. – P. 551–580.
73. Suzuki, S, Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding / S. Suzuki, A. Kaneko // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 33. – № 12. – P. 601-607.
74. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy / C. L. Shields, S. E. Lally, A. M. Leahey [et al.] // *Curr Opin in Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 25. – № 5. – P. 374-385.
75. The oculorespiratory reflex revisited / V. F. Blanc, J. L. Jacob, J. Milot [et al.] // *Anaesthesia*. – 1988. – Vol. 35. – P. 468-7216.
76. The Pediatric Specific American Society of Anesthesiologists Physical Status Score: A Multi-center Study / L. R. Ferrari, I. Leahy, S. J. Staffa, J. G. Berry // *Anesthesia Analgesia*. – 2021. – Vol. 132. – № 3. – P. 807-817.
77. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD / M. Li, T. Yang, R. He [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2020. – Vol. 15. – P. 3025-3037.
78. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine/ A. B. Reese, G. A. Hyman, G. R. Jr. Merriam [et al.] // *AMA Arch Ophthalmol*. – 1954. – Vol. 53. – № 4. – P. 505-513.

79. Update on intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma / M. Zanaty, G. Barros, N. Chalouhi [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 6.
80. Yamane, T., The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma / T. Yamane, A. Kaneko, M. Mohri // *Int J Clinic Oncology*. – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 69–73.