

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Матинян Нуне Вануниевна
Ушакова Татьяна Леонидовна

Официальные оппоненты:

Кулева Светлана Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий детским онкологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диордиев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «15» октября 2026 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

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 преходящий отёк век, птоз, отклонение положения глаза, а также участки некроза мягких тканей (Долгушин Б.И. и соавт., 2022).

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.

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 тригеминокардиальным рефлексом при проведении селективной интраартериальной химиотерапии через глазную артерию.
2. Определить основные прогностические критерии и факторы риска, способствующие возникновению тяжелого ТКР.
3. Выявить влияние количества процедур селективной интраартериальной химиотерапии на степень выраженности тригемино-кардиального рефлекса у детей до 6 месяцев, факторы риска.
4. Разработать алгоритм действий при развитии тригемино-кардиального рефлекса разной степени выраженности.
5. Разработать алгоритм профилактики и лечения осложнений периоперационного периода с применением методов регионарных блокад.

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.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации 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

Значимость данной исследовательской работы заключается в повышении безопасности и улучшения качества проведения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой.

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.

Личный вклад

Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Соискатель самостоятельно разработала дизайн исследования, осуществляла

сбор и статистический анализ архивных данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Е.А. Ковалевой.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует 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.

Положения выносимые на защиту

1. Наибольший процент развития ТКР (48,5%) отмечается во время второй процедуры СИАХТ: практически у каждого четвертого 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 $9,00 \pm 8,49$; 9,00 (6,00; 12,00) минут против $1,55 \pm 0,91$; 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: $1,14 \pm 0,82$; 1,00 (0,48; 1,50) минут против $2,42 \pm 3,13$; 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.

Внедрение результатов исследования

Разработанный на основании выявленных факторов риска и на основании алгоритма действий при разных степенях выраженности тригемино-кардиального рефлекса протокол анестезиологического обеспечения с включением ретробульбарной блокады и ранней (профилактической) кардиореспираторной поддержкой адреномиметиками при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой для профилактики жизнеугрожающих осложнений используется в повседневной практике отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии отдела анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Акт о внедрении от 10.07.2025 г.

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

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании с участием детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей 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, отделения анестезиологии-реанимации НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 25 ноября 2025 года.

Публикации

Соискатель Ковалева Е.А. – автор 13 публикаций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Объем и структура работы

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научное исследование было выполнено на базе отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии отдела анестезиологии-реанимации научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018-2023 гг..

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).

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 1).

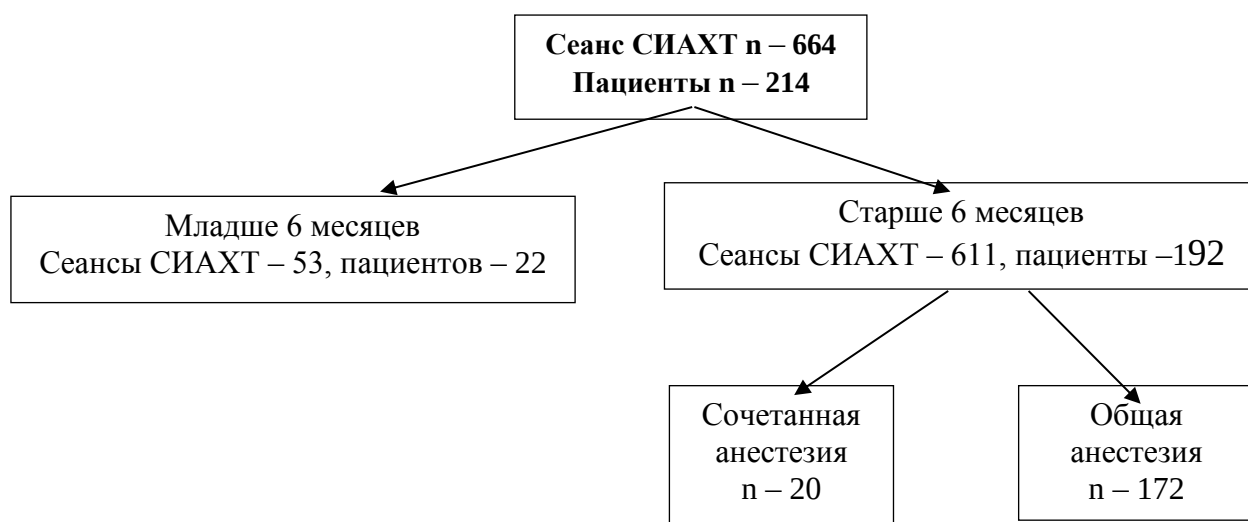


Рисунок 1 – Характеристика групп исследования

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%). При сравнении на однородность различий между группами выявлено не было.

Стандартная предоперационная подготовка пациентов к СИАХТ представлена на рисунке 2.

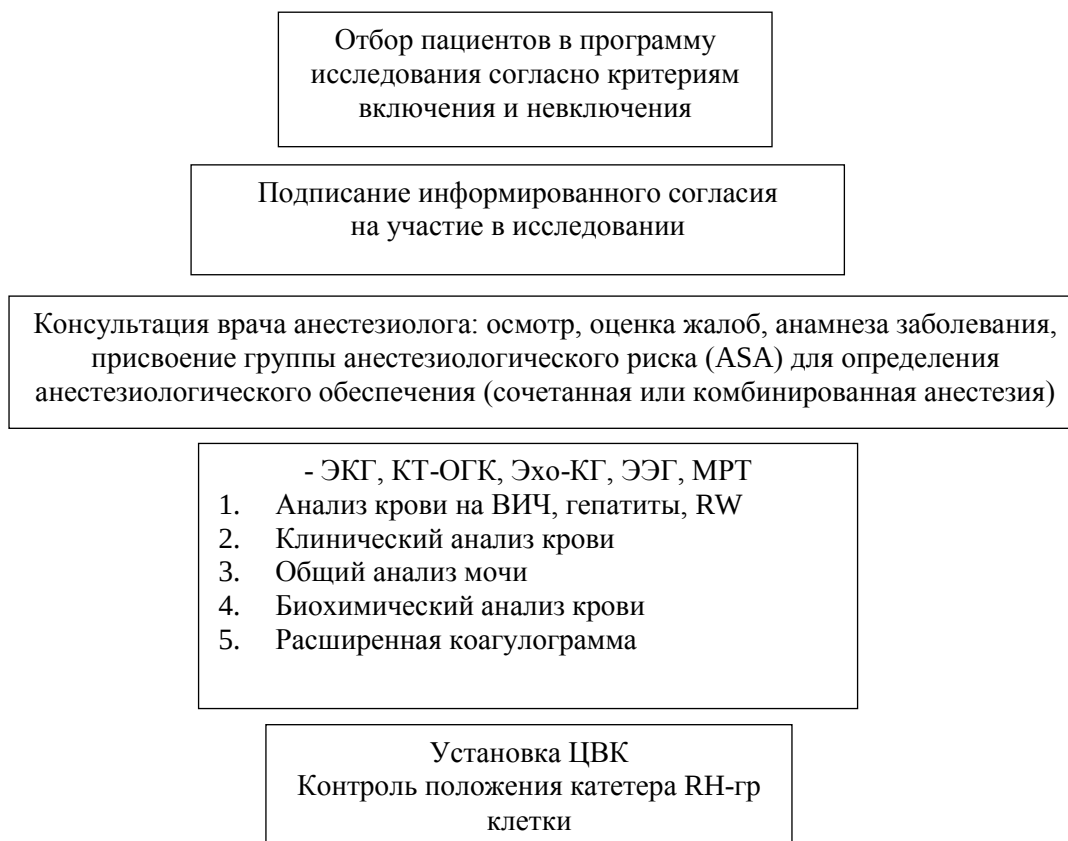


Рисунок 2 – Схематичное представление протокола исследования

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.

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 тригемино-кардиального рефлекса (ТКР), в общей массе проведенных сеансов, составила 50%. 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). 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 1).

Таблица 1 – 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	мальчики	170 (51,2%)	147 (44,2%)	0,074
	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

Примечание – n – количество проведенных процедур СИАХТ.

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 2.

Таблица 2 – 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; 0,34)	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; 0,43)	0,28 (0,22; 0,31)	0,5
ΔSpO2, %	0,84 (0,73; 0,86)	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 3), однако это повлияло на выделение критериев степени выраженности ТКР.

Таблица 3 – Режим введения адреналина

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

В таблице 3 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%).

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 возрастала 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 3).

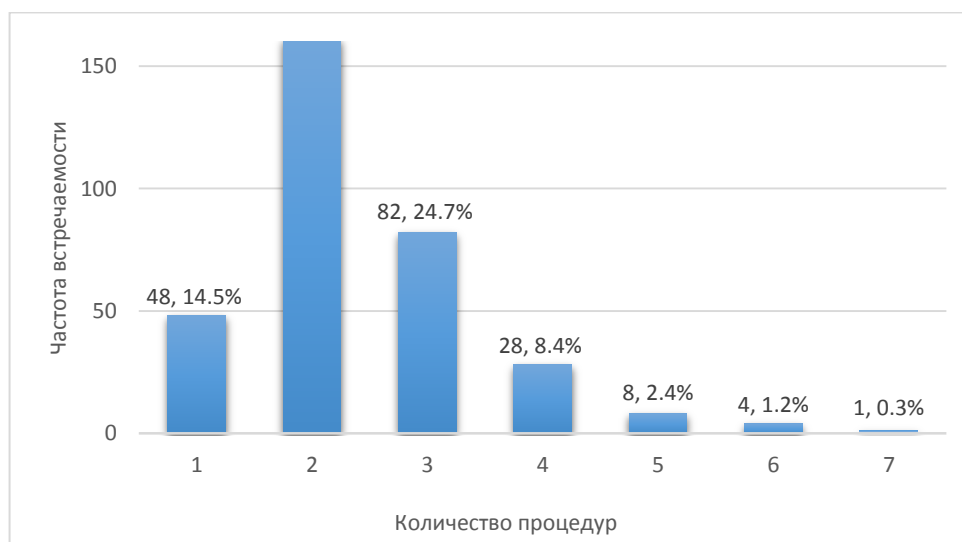


Рисунок 3 – Частота встречаемости ТКР в зависимости от количества проведенных процедур СИАХТ

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.

Градации 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 4.

Таблица 4 – 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%)

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.

В обеих возрастных группах при оценке показателей интраоперационного мониторинга (Таблица 5), а также дозы использованного раствора адреналина существенных различий не выявлено.

Таблица 5 – 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

Примечание – NA¹ – not available (нет данных).

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).

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.

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 6, Рисунок 4).

Таблица 6 – 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

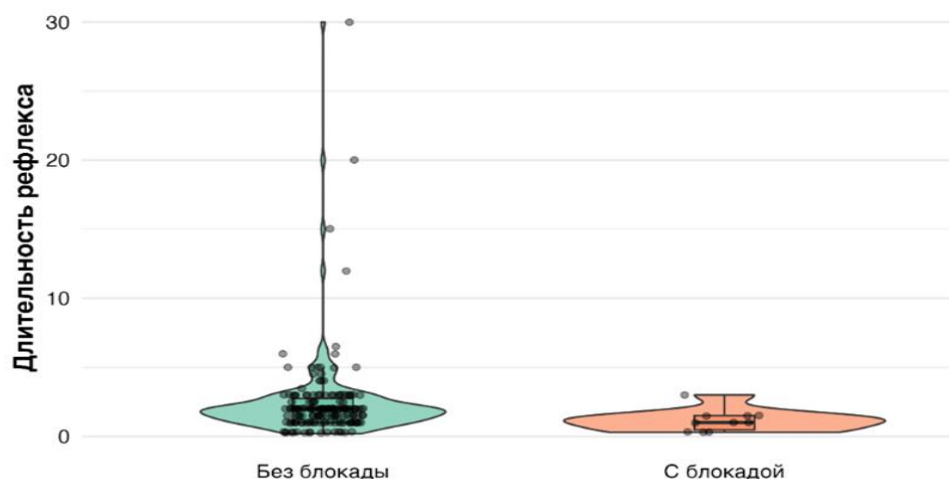


Рисунок 4 – Длительность ТКР у пациентов после РББ (минут)

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

Результаты ROC-анализа по возрасту пациентов представлены на рисунке 5. 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.

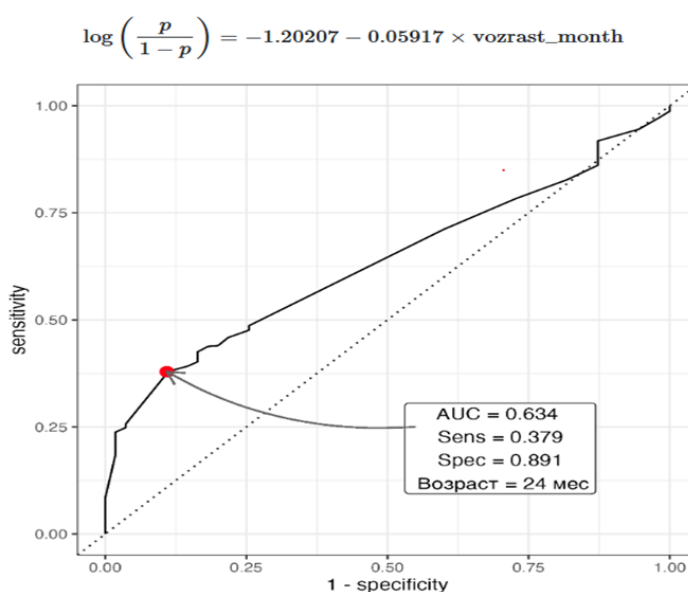


Рисунок 5 – Точность прогноза влияния возраста пациента на развитие ТКР

Порог в 24 месяца, установленный по индексу Юдена в модели бинарной логистической регрессии, лёг в основу сравнительного анализа двух возрастных групп (Таблица 7).

Таблица 7 – 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
ΔАД, 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
ΔДО, мл	0,54±0,14; 0,57 (0,45; 0,64)	0,57±0,16; 0,57 (0,45; 0,68)	0,6

Группа младше 24 месяцев насчитывала 161 ребёнка. Средний возраст – 11±4; 11 (8; 12) мес., масса тела – 9,6±2,0; 9,9 (8,0; 11,0) кг, среднее число перенесённых процедур – 2,06±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±2,57; 2,00 (1,00; 3,00) мин. против 2,04±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.

Диагностическая значимость массы тела как предиктора тяжёлой степени ТКР оценивалась построением ROC-кривой (Рисунок 6).

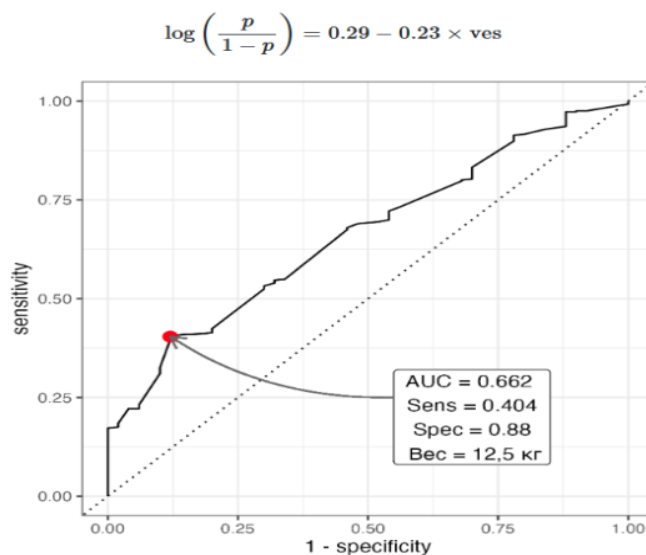


Рисунок 6 – Точность прогноза влияния возраста пациента на развитие ТКР

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. По результатам логистической модели точка отсечения в 12,5 кг послужила основанием для разделения выборки на две группы. Характеристики когорт представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение групп пациентов по весу

Характеристика	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±6,3; 14,0 (13,0; 16,0)	9,4±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%)	
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%)	

$\Delta A\Delta$, мм рт. ст.	$0,12 \pm NA^1$; 0,12 (0,12; 0,12)	$0,33 \pm 0,07$; 0,31 (0,30; 0,34)	0,3
$\Delta D O$, мл	$0,30 \pm NA$; 0,30 (0,30; 0,30)	$0,53 \pm 0,11$; 0,52 (0,45; 0,62)	0,3
SpO_2 , %	$0,86 \pm 0,09$; 0,88 (0,81; 0,92)	$0,77 \pm 0,14$; 0,84 (0,73; 0,86)	0,3
Адреналин, мкг/кг (болюс)	$0,26 \pm 0,10$; 0,30 (0,16; 0,30)	$0,37 \pm 0,15$; 0,33 (0,28; 0,44)	0,048

Примечание – NA^1 – not available (нет данных).

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.

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: $9,00 \pm 8,49$; 9,00 (6,00; 12,00) минут против $1,55 \pm 0,91$; 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 $1,14 \pm 0,82$; 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 тригемино-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 а. 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты открывают перспективы дальнейшего совершенствования анестезиологического обеспечения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой. Целесообразным является проведение многоцентровых проспективных исследований, направленных на валидацию выявленных факторов риска развития тяжелых форм тригемино-кардиального рефлекса, а также оценку воспроизводимости разработанного алгоритма профилактики и лечения в условиях различных специализированных центров.

Перспективным направлением является разработка прогностической модели индивидуальной оценки риска развития тригемино-кардиального рефлекса с использованием клинических, антропометрических и интраоперационных показателей, позволяющей персонифицировать выбор анестезиологической тактики у пациентов различных возрастных групп.

Дальнейшего изучения требует роль различных методов регионарной анестезии, прежде всего ретробульбарной блокады, в профилактике тяжелых проявлений тригемино-кардиального рефлекса, определение оптимальных показаний к ее выполнению, техники проведения и влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Актуальным представляется исследование патофизиологических механизмов тригемино-кардиального и тригемино-пульмонального рефлексов при эндоваскулярных вмешательствах, а также поиск новых фармакологических и нефармакологических способов их профилактики и коррекции.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковалева, Е. А. Селективная интраартериальная химиотерапия у младенцев с интраокулярной ретинобластомой в возрасте до 6 месяцев / Е. А. Ковалева, Н. В. Матинян, Ю. А. Кюн, И. В. Погребняков // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2025. – Т.12. – №3. – С.39–46.
2. 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.