

Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор

Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Екатерина Анатольевна Ковалева Mel_amory@mail.ru

Актуальность. Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении ретинобластомы (РБ). Суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) относится к методам локальной химиотерапии. В настоящее время может применяться в 1-й линии терапии, особенно при распространенных односторонних опухолях, и несет меньший риск для системной токсичности. СИАХТ была признана безопасной процедурой с небольшим количеством осложнений. Однако впоследствии стали появляться сообщения о неблагоприятных кардиореспираторных нарушениях (КРН), таких как снижение комплайенса легких (податливости), брадикардия и последующая гемодинамическая нестабильность. Данное жизнеугрожающее состояние представляется как вегетативный кардиореспираторный рефлекс или тригеминокардиальный рефлекс. До сих пор не найден безопасный и эффективный метод их полного устранения. Его поиск является важным предметом исследований.

Цель исследования — обобщить текущие литературные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике КРН, возникающих при проведении СИАХТ.

Материалы и методы. Выполнены поиск и анализ литературных данных в медицинских информационных системах PubMed, Cochranelibrary, Cyberleninka, Google Scholar за последние 15 лет с использованием следующих ключевых слов: РБ, СИАХТ, КРН, кардиореспираторный рефлекс, анестезия при селективной интраартериальной химиотерапии. Критериям поиска удовлетворяли 25 публикаций. В дополнение к этому ссылки на выбранные статьи были вручную проверены на наличие применимых статей, включающих последние сообщения о развитии КРН при проведении СИАХТ, помимо работ, имеющих историческое значение.

Материал предназначен для широкой аудитории врачей-анестезиологов-реаниматологов, онкологов, офтальмологов.

Ключевые слова: детская онкология, ретинобластома, детская анестезиология, селективная интраартериальная химиотерапия, тригеминокардиальный рефлекс, ретробульбарная блокада

Для цитирования: Ковалева Е.А., Матинян Н.В., Ушакова Т.Л. Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):81–8.

Информация об авторах

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Mel_amory@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>, SPIN-код: 7122-7508, AuthorID: 1095035

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Вклад авторов

Е.А. Ковалева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи

Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова: концепция и дизайн исследования

Peculiarities of anesthetic support during selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Literature review

E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Relevance. The use of organ-preserving techniques has become a breakthrough in the treatment of retinoblastoma. Superselective intra-arterial chemotherapy (SIAC) belongs to the methods of local chemotherapy. It can currently be used in first-line therapy, especially for advanced unilateral tumors, and carries a lower risk for systemic toxicity. SIAC was recognized as a safe procedure with few complications. However, adverse cardiorespiratory dysfunction (CRD) such as decreased lung compliance, bradycardia and subsequent hemodynamic instability have subsequently been reported. This life-threatening condition presents as autonomic cardiorespiratory reflex or trigeminocardiac reflex. So far, no safe and effective method for their complete elimination has been found. Finding such a method is an important subject of research.

Purpose of the study — to summarize current literature data on etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of CRD arising during SIAC.

Materials and methods. We searched and analyzed the literature data in the medical information systems PubMed, Chranelibrary, Cyberleninka, Google Scholar for the last 15 years using the following key words: retinoblastoma, SIAC, CRD, cardiorespiratory reflex, anesthesia during SIAC. 25 publications met the search criteria. In addition, references to selected articles were manually screened for applicable articles that included recent reports on the development of CRD during SIAC, in addition to works of historical significance.

The material is intended for a wide audience of anesthesiologists, oncologists, and ophthalmologists..

Key words: pediatric oncology, retinoblastoma, pediatric anesthesiology, selective intraarterial chemotherapy, trigeminocardial reflex, retrobulbar blockade

For citation: Kovaleva E.A., Matinyan N.V., Ushakova T.L. Peculiarities of anesthetic support during selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):81–8.

Information about the authors

E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034>, SPIN-code: 7122-7508, AuthorID: 1095035

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading researcher of the pediatric oncology department of surgical treatment methods with chemotherapy No. 1 (tumors of the head and neck) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

Authors' contributions

E.A. Kovaleva: concept and design of the study, data collection and processing, writing the text of the article

N.V. Matinyan, T.L. Ushakova: concept and design of the study

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Ретинобластома (РБ) развивается у 1 из 16 000 новорожденных, из них у 8000–10 000 детей она ежегодно диагностируется. Нет известных географических, расовых или половых различий. Наследственная РБ диагностируется в среднем в возрасте 12 месяцев, а ненаследственная – в 24 месяца, при этом 80 % случаев наблюдаются в возрасте до 4 лет [1]. На сегодняшний день показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 % при своевременной и адекватной диагностике. Среди онкологических заболеваний детского возраста на долю РБ приходится 2,3–4,5 % и 85–90 % – среди внутриглазных опухолей у детей [2].

Основной причиной развития РБ является мутация в гене *RB1*. Мутации в гене *RB1* могут быть соматическими (мутационное событие произошло в соматической клетке сетчатки глаза, что дало начало опухолевому клону) и герминальными (присутствующие в каждой клетке организма, включая половые клетки, и таким образом способные передаваться по наследству). У носителей герминальной мутации риск передачи заболевания потомству составляет 50 %, поэтому всем носителям патогенных герминальных мутаций в гене *RB1* рекомендована консультация врача-генетика при планировании деторождения. Также для них риск развития злокачественных новообразований других локализаций (остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак легкого, меланома и др.) превышает общепопуляционный, в связи с чем рекомендовано тщательное диспансерное наблюдение в течение всей жизни [3].

Ген *RB1* – онкосупрессор, кодирующий одноименный белок pRB, являющийся негативным регулятором клеточного цикла. Ген расположен на 13-й хромосоме (локус 13q14.2) и включает в себя 27 экзонов

[4]. При наследственной форме РБ одна инактивирующая мутация является герминальной, а 2-я – соматической, согласно двухударной теории канцерогенеза Кнудсена [5]. При спорадических формах РБ обе мутации являются соматическими и происходят только в клетке сетчатки глаза. При наследственной форме РБ (40 % всех случаев) герминальная мутация в гене *RB1* встречается исключительно в гетерозиготном состоянии и обуславливает предрасположенность к заболеванию и его семейную передачу [6].

По объему распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярную формы заболевания. Лечение РБ находится в постоянном развитии, и в разных Центрах мира оно может отличаться. Тем не менее специалисты по РБ обычно преследуют одни и те же цели: сохранение жизни и предотвращение метастатического заболевания, затем сохранение глаза и, наконец, оптимизация зрения. Используемые в настоящее время методы лечения позволяют поддерживать отличные показатели выживаемости при выявлении заболевания на локализованной внутриглазной стадии. Выбор метода лечения РБ во многом зависит от Международной классификации стадирования РБ, наличия или отсутствия экстраокулярных клинических факторов [7].

Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении интраокулярной РБ. Еще в 1996 г. A.L. Murphree доказал эффективность использования системной химиотерапии (ХТ) препаратами платины, винкаалкалоидами и ингибиторами топоизомеразы II в целях редукции размеров опухоли перед проведением локальной терапии. В отличие от системной полихимиотерапии суперселективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) относится к методам локальной ХТ наряду с интравитреальной ХТ и субтеноновым

введением химиопрепаратов. Первенство в разработке техники СИАХТ принадлежит японскому исследователю Т. Yamane et al., которые в 2004 г. подробно описали методику проведения в общей сложности 563 процедур у 187 пациентов с интраокулярной РБ. Метод заключался во введении с помощью супер-тонкого катетера цитостатического препарата через бедренную и внутреннюю сонную артерию (ВСА) непосредственно в устье глазной артерии [8] (рис. 1, 2).

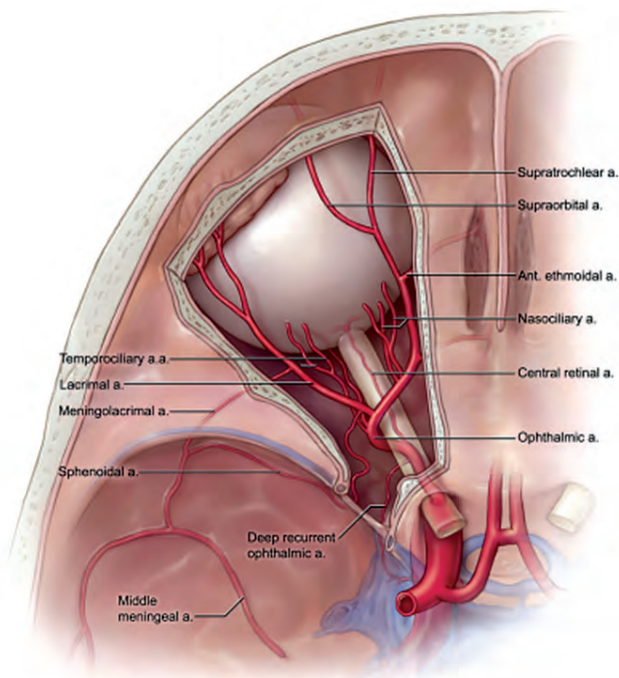


Рис. 1. Нормальное расположение глазной артерии (отходит от ВСА) [9]

Fig. 1. Normal location of the ophthalmic artery (originates from the internal carotid artery) [9]

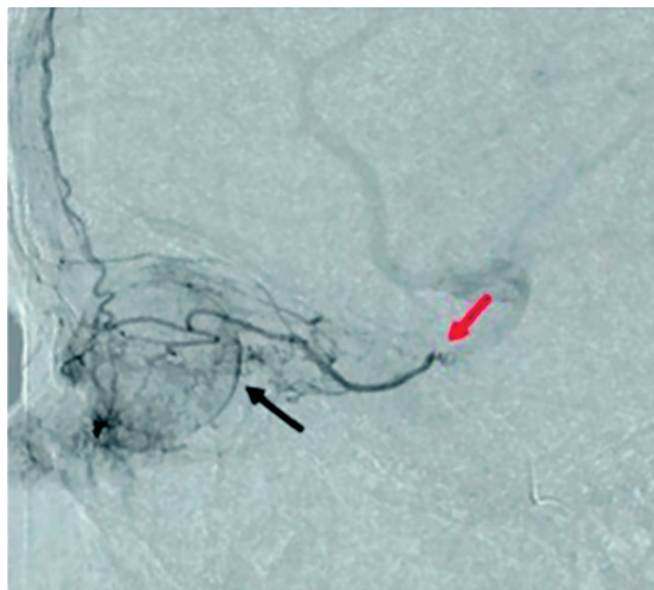


Рис. 2. Селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка) [10]

Fig. 2. Selective catheterization of the ophthalmic artery with a microcatheter (red arrow) [10]

В России СИАХТ начала применяться с 2011 г. одновременно в 2 клиниках — НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва) и ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва) [11].

Введенная в 2004 г. в Японии СИАХТ в настоящее время является стандартом 1-й линии терапии, особенно при распространенных односторонних опухолях, и несет меньший риск системных побочных эффектов, по данным группы авторов из клиники Майо, Рочестер, Миннесота. К используемым при СИАХТ химиопрепаратам относятся мелфалан, топотекан и карбоплатин, которые назначаются в монорежиме или в комбинации 2 или 3 препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Лечение проводится циклично ежемесячно и составляет до 4 циклов. СИАХТ может использоваться в качестве основного или дополнительного метода лечения и имеет более высокие показатели успешного лечения по сохранению глаза при распространенных опухолевых поражениях по сравнению с системной ХТ [12].

Исходя из опыта японских исследователей Т. Ямане, А. Канеко и М. Мохри, СИАХТ была признана безопасной процедурой с небольшим количеством следующих осложнений: гемофтальм, атрофия пигментного эпителия сетчатки, отслойка сетчатки и микроэмболия. Однако впоследствии стали появляться сообщения о неблагоприятных кардиореспираторных нарушениях (КРН), проявляющихся во время СИАХТ. Phillis et al. описали серию случаев, в которых сообщались о КРН в 24 % случаев [13], а Kato et al. в ретроспективном исследовании сообщили, что у 64 % пациентов отмечалось значительное уменьшение легочной податливости [14]. Снижение комплайенса легких (податливости) часто сопровождалось брадикардией и последующей гемодинамической нестабильностью. Первоначально было замечено, что эта реакция возникала на 2-ю или последующие процедуры. Е.А. Harris отметил проявление КРН также во время проведения 1-й схемы лечения [15]. Также у всех пациентов, которым проводилась трехкомпонентная СИАХТ, риск развития этого осложнения увеличивался, так как до этого проводились несколько сеансов моно- и двухкомпонентной СИАХТ [16].

КРН, возникающие во время СИАХТ, встречаются у 20–30 % пациентов [14]. Симптомы похожи на бронхоспазм и/или анафилаксию. Их возникновение коррелируется с катетеризацией глазной артерии и в первую очередь влияет на легочную растяжимость [17].

Данное жизнеугрожающее состояние представляется как вегетативный кардиореспираторный рефлекс или тригеминокардиальный рефлекс (ТКР).

Триггером как гемодинамических, так и дыхательных нарушений является канюляция глазной артерии, даже без введения какого-либо вещества через катетер. Резко сниженная податливость легких, по-видимому, является нетипичной формой бронхоспазма. Это под-

тверждают быстрое начало КРН и восстановление, а также отличная реакция в виде незамедлительного ответа на эпинефрин. С бронхоспазмом не согласуется отсутствие слышимых хрипов. Другими возможными причинами острого снижения комплайенса легких в этих случаях могут являться ригидность грудной стенки и отек легких. Ригидность грудной стенки менее вероятна и выражена из-за рутинного использования нервно-мышечной блокады в рамках общей анестезии.

Острый отек легких может вызвать снижение легочной податливости, что согласуется с наблюдаемым гипокинезом сердца при рентгеноскопии грудной клетки, как описывают J.H. Scharoun, J.H. Han и P. Gobin. Аргументом против этого являются отсутствие розовой пенистой мокроты, быстрое разрешение признаков при введении эпинефрина и абсолютно нормальный последующий респираторный статус. Анафилактическую реакцию можно предположить по сочетанию снижения комплайенса легких и гипотензии, но это маловероятно по нескольким причинам:

- 1) предварительное лечение антигистаминными препаратами и стероидами не предотвратило эти побочные явления;
- 2) уровень триптазы был отрицательным;
- 3) гипотензия не возникнет одновременно с бронхоконстрикцией, она обычно наступает через несколько минут;
- 4) кожная эритема или крапивница — крайне редкое явление.

Тем не менее изредка встречаются случаи длительной рефрактерной гипотензии, связанной с положительным уровнем триптазы [13]. В редких случаях подтверждается аллергия на контраст [18].

Фиксированная временная связь между КРН и началом манипуляций с катетером во ВСА и общей сонной артерии (ОСА), резкое появление признаков и их быстрое разрешение — все это позволяет предположить наличие нейрорефлекторного механизма, который еще не полностью изучен [18] (рис. 3).

Он может быть связан с одним или несколькими из следующих рефлексов:

- 1) окулокардиальный рефлекс (ОКР), возникающий при надавливании на глаз, вызывает брадикардию. Аfferентной конечностью является глазная ветвь тройничного нерва, а эfferентной конечностью — блуждающий нерв;
- 2) окулореспираторный рефлекс (ОРР) — брадипноэ или апноэ, вызванное тракцией глазного яблока. Он наблюдается во время операции косоглазия у спонтанно дышащих пациентов, в отличие от ОКР, ОРР не опосредуется блуждающим нервом [19];
- 3) рефлекс ныряния — это рефлекс, встречающийся у большинства млекопитающих, который возникает при погружении лица в холодную воду, что приводит к брадикардии, апноэ и периферической вазоконстрикции. Он вызывается глазной ветвью тройничного нерва через передний этмоидальный нерв [20].

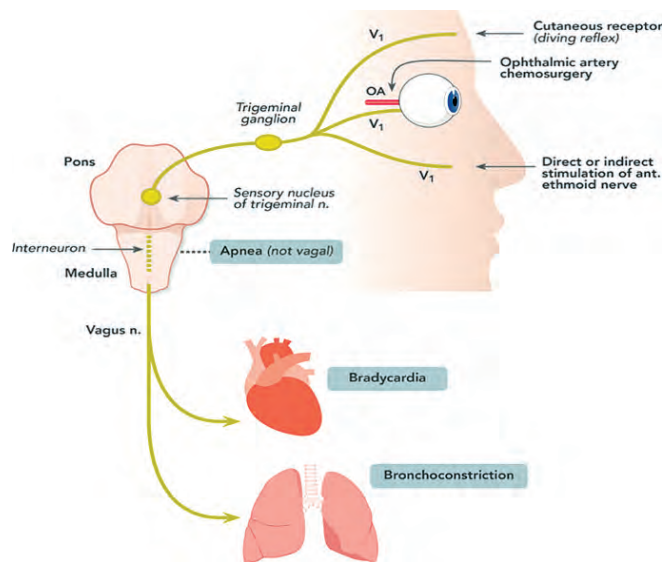


Рис. 3. Предполагаемый механизм сердечно-легочных изменений при СИАХТ [17]

Fig. 3. Putative mechanism of cardiopulmonary changes during SIAC [18]

Таким образом, тригеминальная стимуляция может вызывать апноэ, брадикардию и бронхоконстрикцию. Катетерная манипуляция в ВСА или ОСА может стимулировать тригеминальные афференты в кровеносных сосудах и вызывать рефлекторный ответ в легочной и сердечно-сосудистой системах, опосредованный, по крайней мере, частично, блуждающим нервом. Тригеминальные афференты, особенно у молодых пациентов, действуют как чувствительные барорецепторы к повышенному давлению во время введения микрокатетера и инфузии химиопрепарата. Связи между афферентными сигналами тройничного нерва и блуждающими эfferентными нервами, по-видимому, являются источниками этого вегетативного ответа на инфузию в глазную артерию (см. рис. 3) [21].

Симптомы КРН вызываются одним из 2 типов механической стимуляции с участием глазничной артерии: селективная офтальмологическая микрокатетеризация (продвижение катетера в глазной артерии) или суперселективная офтальмологическая ангиография (введение контраста в глазную артерию). После установки катетера реакция возникает предсказуемо в течение нескольких минут после раздражителя. Рефлекс никогда не начинается более чем через 5 мин после стимула. Если рефлекс не вызывается начальной микрокатетеризацией или начальной селективной ангиографией, то и не возникнет в течение оставшейся части процедуры. Далее рефлекс проявляет тахифилаксию и никогда не возникает более 1 раза в течение 1 сеанса лечения [22]. При двусторонней РБ, если проводится лечение 2 глаз одновременно, КРН возникают только во время проведения процедуры на первом глазу, при катетеризации глазной артерии контрлатерального глаза ТКР не наблюдается.

ТКР приводит к резкому повышению легочного артериального давления и легочного сосудистого

сопротивления, а последующее повышение постнагрузки на правый желудочек может вызвать уменьшение ударного объема правого желудочка и снижение сердечного выброса и артериального давления. Наблюдаемое снижение комплайенса легких в сочетании с падением сердечного выброса приводит к снижению EtCO_2 и SpO_2 наряду с уменьшением минутной вентиляции легких и увеличением легочного шунтирования справа налево.

Степень выраженности проявлений тригеминопульмонального рефлекса оценивали следующим образом:

— слабая: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica*, введение адреналина в дозе 0,5 мкг/кг однократно, разрешение бронхоспазма в течение 2–3 мин, сатурация венозной крови не снижается ниже 98 %;

— умеренная: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica*, необходимость двукратного введения адреналина в дозе 0,5 мкг/кг и/или кратковременный (до 20 с) эпизод снижения сатурации венозной крови не ниже 90 %;

— выраженная: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica* — необходимость двукратного или трехкратного введения адреналина 0,5 мкг/кг и/или эпизод снижения сатурации венозной крови ниже 90 % более 20 с и/или снижение артериального давления более чем на 20 % от исходного — необходимость проведения поддержки гемодинамики (инфузия раствора адреналина) [23].

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно оптимального лечения и профилактики проявлений ТКР. Проводились исследования о влиянии глубины анестезии и системного обезболивания на развитие КРН. Тяжелые КРН также наблюдались в 20 % случаев при проведении СИАХТ РБ, несмотря на стандартную глубокую анестезию. В основном это было в виде тяжелого бронхоспазма. Стандартизированная глубокая анестезия не оказала защитного эффекта [16].

КРН требуют незамедлительного лечения, поскольку они начинаются с тяжелой дыхательной недостаточности. Наш клинический опыт и предыдущие работы авторов солидарны в определенных аспектах по этому вопросу. Необходимо как можно скорее увеличить кислородную поддержку до 100 % и начать раннее применение адреналина (от 1 до 10 мкг/кг), даже если гемодинамические нарушения отсутствуют, поскольку было показано, что это значительно уменьшает проявления бронхоспазма [24].

Первый способ проведения анестезии при СИАХТ был описан в 2017 г. Н.С. Jeacques, Н.Н. Jung, Y. Pierre (таблица) и включал индукцию и поддержание анестезии севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией 1, миорелаксацию рокурониумом 0,6 мг/кг после индукции, введение оксиметазолина 0,05 % (спрей) в ипсилатеральный носовой ход, 100 % концентрацию кислорода после пункции кожи

для проведения интраартериального катетера, введение дексаметазона 0,5 мг/кг при повторных процедурах, начало инфузии гепарина 80 Ед/кг после катетеризации бедренной артерии, введение эпинефрина 0,5–1 мкг/кг при повышении легочного сопротивления. Основным недостатком данного способа является невозможность профилактики и уменьшения выраженных реакций, особенно у детей младенческого возраста.

Препараты, используемые для проведения анестезии при СИАХТ [18]
Drugs used for anesthesia during SIAC [18]

Медикамент Medication	Комментарий Comment
Sevoflurane	At least 1 minimum alveolar concentration throughout case
Rocuronium 0.6 mg/kg	Given at induction, not redosed
Oxygen 100 %	Given from skin puncture to the first chemotherapy injection
Dexamethasone 0.5 mg/kg	Given if more than two chemotherapy drugs used
Oxymetazoline 0.05 % one spray	Given after intubation to nares ipsilateral to tumor with bottle held upright
Heparin 80 U/kg	Given after femoral catheter placed
Epinephrine 0.5–1 µg/kg	Given as needed for decreased lung compliance
Ondansetron 0.1 mg/kg	Given to all patients regardless of age
Dexmedetomidine 0.5–1 µg/kg	Given after femoral catheter removed
Neostigmine 0.05 mg/kg, glycopyrrolate 0.01 mg/kg for reversal dose of glycopyrrolate	Given to all patients regardless of age may need to be increased if using dexmedetomidine

В 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина предложен и внедрен новый способ профилактики и лечения КРН при СИАХТ. Он включает индукцию и поддержание анестезии севофлураном, миорелаксацию рокурониумом, гепаринопрофилактику после пункции и катетеризации бедренной артерии, введение дексаметазона и эпинефрина и отличается тем, что проводится пневмонпротективная искусственная вентиляция легких с превентивным пошаговым увеличением давления на вдохе в верхних дыхательных путях за 2–3 мин до катетеризации *a.ophthalmica*. После катетеризации *a.ophthalmica* в момент первого дыхательного движения со снижением комплайенса легких вводится 0,3–0,5 мкг/кг адреналина болюсом, повышается давление на вдохе Pinsp таким образом, чтобы дыхательный объем был не менее 50 % от исходного, повышается частота дыхания в 1,5–2 раза; при снижении уровня среднего артериального давления ниже 60 мм рт. ст. после разрешения бронхоспазма проводят поддержку гемодинамики инфузией раствора адреналина, придерживаясь целевых показаний 60–65 мм рт. ст. У детей с выраженной степенью реакции при повторных процедурах проводят ретробульбарную блокаду (РББ), что позволяет выполнять процедуру детям, в том числе и младенцам до 6 месяцев, а также проводить профилактику тригеминопульмонального рефлекса и снижать степень его выраженности.

ОРР имеет те же афферентные пути, что и ОКР, но ретранслируется в области контроля дыхания, а эфферентные импульсы распространяются вдоль диафрагмального нерва и других нервов, участвующих в дыхании, для купирования данных нарушений применяют блокирование афферентной части рефлекса, используя ретробульбарный блок [25].

КРН являются жизнеугрожающими осложнениями, до сих пор не найден безопасный и эффективный метод их полного устранения. Поиск такого метода является важным предметом исследований. РББ может безопасно и эффективно уменьшать частоту КРН и риск дальнейших осложнений. У 28,57 % пациентов, по данным исследования Е.И. Белоусовой и соавт., после проведения РББ при выполнении 3-й процедуры СИАХТ развития КРН не отмечалось, а также зафиксировано значительно меньшее повышение сопротивления в дыхательных путях и большая гемодинамическая стабильность при 2-й процедуре с общей анестезией у пациентов при проведении СИАХТ.

Применение РББ 0,5 % ропивакаином в объеме не более 1,5 мл при проведении СИАХТ у детей с РБ в дополнение к общей анестезии может повысить безопасность анестезии у детей с выраженными КРН [26] (рис. 4).

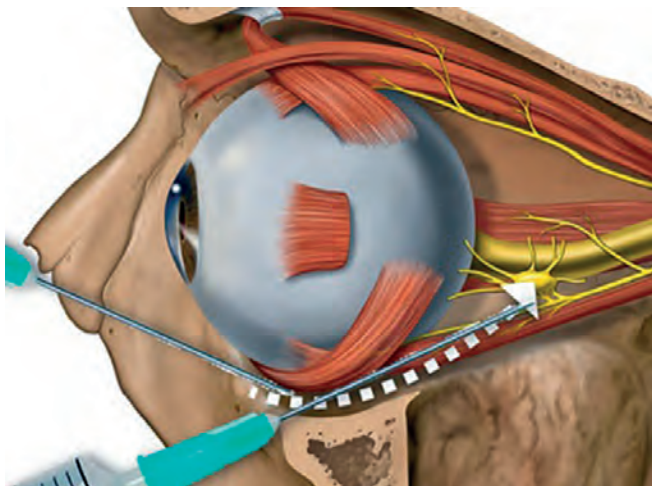


Рис. 4. РББ [27]

Fig. 4. Retrobulbar blockade [27]

Заключение

РБ прошла сложный путь лечения, начиная с энуклеации как первого метода и заканчивая многочисленными органосохраняющими вариантами в течение последнего столетия. Это потенциально

смертельное заболевание в настоящее время достигло высоких показателей выживаемости благодаря мультидисциплинарному лечению и внедрению неоадьювантной и мультимодальной ХТ. Цель лечения направлена на максимальное сохранение глазного яблока и зрения.

Многие прогрессирующие случаи РБ раньше в основном подвергались энуклеации, однако СИАХТ и борьба с внутриглазным отсевом путем местного введения химиотерапевтических препаратов произвели революцию в органосохраняющих методах лечения. Преимущество, заключающееся в отсутствии системных осложнений цитотоксических препаратов, привело к тому, что эти методы завоевали популярность и стали основной частью лечения во многих реферативных центрах. Изначально существовали некоторые сомнения в безопасности этих подходов, однако растущий опыт показал, что они являются относительно безопасными, и многих осложнений можно избежать, изменив выбор препарата и используя некоторые профилактические меры [28].

СИАХТ эффективна, как внутривенная ХТ, но имеющая гораздо меньше побочных эффектов в виде отсутствия нефро-, гепатотоксичности, кардиомиопатии и миелосупрессии. Однако при проведении данной процедуры анестезиологи могут столкнуться с тяжелыми КРН, что существенно ограничивает круг ее применения. Неблагоприятные клинические проявления представляют собой, скорее всего, вегетативную рефлекторную реакцию. Пациентов, планирующих на проведение СИАХТ, надо рассматривать как больных с высокой степенью риска. Эффективное управление анестезией при СИАХТ требует междисциплинарного подхода и тщательного планирования. Важен тесный контакт с командой хирургов и онкологов для обеспечения безопасности пациента и успешного выполнения процедуры. Анестезиолог должен быть готов предвидеть, идентифицировать и эффективно лечить эти осложнения. Любое уменьшение дыхательного объема следует немедленно лечить путем временного прекращения манипуляций с катетером и повышения давления в дыхательных путях. Если эти консервативные меры недостаточны, раннее внутривенное введение адреналина (0,5–1 мкг/кг) быстро становится эффективным и, по-видимому, предотвращает последующее ухудшение гемодинамики. Применение РББ при проведении СИАХТ может повысить безопасность анестезии у детей с выраженными КРН, способствовать снижению их частоты и степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A., Grondahl P., White A., Chan H.S., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436–46. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61137-9.
- Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекяшев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.Р. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(2):93–105. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-93-105. [Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105. (In Russ.)].
- Зеленова Е.Е., Козлова В.М., Югай О.В., Кюн Ю.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Алексеева Е.А., Мусатова В.В. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2023;10(2):34–43. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-34-43. [Zelenova E.E., Kozlova V.M., Yugay O.V., Kyun Yu.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Alekseeva E.A., Musatova V.V. Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):34–43. (In Russ.)].
- Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Эффект родительского происхождения мутации в гене *RB1* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):21–8. doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.21-28. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Saakyan S.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Effect of parental origin of mutation in the *RB1* gene in hereditary retinoblastoma with low penetrance. *Meditinskaya genetika* = Medical Genetics. 2019;18(8):21–8. (In Russ.)].
- Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
- Wiggs J., Nordenskjöld M., Yandell D., Rapaport J., Grondin V., Janson M., Werelius B., Petersen R., Craft A., Riedel K., Liberfarb R., Walton D., Wilson W., Dryja T.P. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med*. 1988;318(3):151–7. doi: 10.1056/NEJM198801213180305.
- Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20.
- Иванова С.В., Кулева С.А., Садовникова Н.Н., Комиссаров М.И., Чистякова М.Н., Хохлова А.В., Щеголева Н.А. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(4):197–203. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203. [Ivanova S.V., Kulyova S.A., Sadovnikova N.N., Komissarov M.I., Chistyakova M.N., Khokhlova A.V., Shchegoleva N.A. Retinoblastoma. Part 2. Principles of therapy for intraocular retinoblastoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya* = Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):197–203. (In Russ.)].
- Wyse E., Handa J.T., Friedman A.D., Pearl M.S. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. *Pediatr Radiol*. 2016;46(9):1223–33. doi: 10.1007/s00247-016-3554-6.
- Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Горовцова О.В., Серов Ю.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Поляков В.Г. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;1:7–24. doi: 10.52485/19986173_2018_1_7. [Dolgushin B.I., Ushakova T.L., Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Gorovtsova O.V., Serov Yu.A., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Polyakov V.G. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* = Transbaikalian Medical Bulletin. 2018;1:7–24. (In Russ.)].
- Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия*. 2018;5(3):175–87. doi: 10.15690/onco.v5i3.1935. [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma. *Onkopediatria* = Oncoepidemiology. 2018;5(3):175–87. (In Russ.)].
- Silvera V.M., Guerin J.B., Brinjikji W., Dalvin L.A. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(4):618–26. doi: 10.3174/ajnr.A6949.
- Phillips T.J., McGuirk S.P., Chahal H.K., Kingston J., Robertson F., Brew S., Roebuck D., Hungerford J.L., Herod J. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(10):940–5. doi: 10.1111/pan.12162.
- Kato M.A., Green N., O'Connell K., Till S.D., Kramer D.J., Al-Khelaifi M., Han J.H., Pryor K.O., Gobin Y.P., Proekt A. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(6):595–602. doi: 10.1111/pan.12603.
- Harris E.A. Letter to the Editor regarding 'Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma' by Phillips, McGuirk, Chahal, et al. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(2):229–30. doi: 10.1111/pan.12318.
- Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Трофимов И.А., Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(4):15–34. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-15-34. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Trofimov I.A., Pogrebnyakov I.V., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(4):15–34. (In Russ.)].
- Nghe M.C., Godier A., Shaffii A., Leblanc I., Picard H., Blanc R., Lumbroso-LeRouic L., Devys J.M. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(2):120–6. doi: 10.1111/pan.13294.
- Scharoun J.H., Han J.H., Gobin Y.P. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):165–72. doi: 10.1097/ALN.0000000000001381.
- Blanc V.F., Jacob J.L., Milot J., Cyrenne L. The oculorespiratory reflex revisited. *Can J Anaesth*. 1988;35(5):468–72. doi: 10.1007/BF03026892.
- Khurana A.K., Khurana I., Yadav R.N., Singh P.I., Gombar K.K., Ahluwalia B.K. An experimental model of oculorespiratory reflex. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(2):76–8. doi: 10.1136/bjo.76.2.76.
- Blanc V.F. Trigemino-cardiac reflexes. *Can J Anaesth*. 1991;38(6):696–9. doi: 10.1007/BF03008444. PMID: 1914051.

22. Klumpp S., Jorge L.M., Aziz-Sultan M.A. Hemodynamic instability induced by superselective angiography of the ophthalmic artery. *Case Rep Anesthesiol.* 2013;2013:408670. doi: 10.1155/2013/408670.
23. Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Мартынов Л.А., Лetyagin И.А., Поляков В.Г., Трофимов И.А., Ушакова Т.Л. Способ анестезиологического обеспечения при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей. Патент № RU 2 713 838 C1. [Matinyan N.V., Belousova E.I., Martynov L.A., Letyagin I.A., Polyakov V.G., Trofimov I.A., Ushakova T.L. Method of anesthetic support during selective delivery of a chemotherapeutic drug to the retina of the eye in the treatment of intraocular retinoblastoma in children. Patent No. RU 2 713 838 C1. (In Russ.)].
24. Martinez-Ávila M.C., Carrasquilla R., Oyola A., Rodriguez J., Castro-Dager A., Almeida Pérez R., De la Rosa G., Orozco-Gómez F., Quintero-Consuegra M. Cardiorespiratory Events in Children During Chemoembolization of Ophthalmic Artery for Retinoblastoma. *Cureus.* 2021;13(7):e16630. doi: 10.7759/cureus.16630.
25. Eke T., Thompson J.R. The national survey of local anesthesia for ocular surgery II. Safety profiles of local anaesthesia techniques. *Eye.* 1999;13(Pt 2):196–204. doi: 10.1038/eye.1999.50.
26. Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Мартынов Л.А., Лetyagin И.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность и безопасность ретробульбарной блокады ропивакаином при проведении селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019;3:58–64. [Belousova E.I., Matinyan N.V., Martynov L.A., Letyagin I.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Efficacy and safety of retrobulbar blockade with ropivacaine during selective intraarterial chemotherapy in children with retinoblastoma. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Therapy named after A.I. Saltanov.* 2019;3:58–64. (In Russ.)].
27. Местная анестезия: практическое руководство. М.Ф. Малрой и др. Пер. с англ. под ред. проф. Е.А. Евдокимова. 4-е изд. М.: БИНОМ, 2014. [A Practical Approach to Regional Anesthesia. Ed. by Malroy M.F. et al. Translation from English under the ed. of Prof. E.A. Evdokimov. 4th ed. M.: BINOM, 2014. (In Russ.)].
28. Naseripour M., Mirshahi R., Kasraei H., Sedaghat A., Azimi F. Spotlight on Targeted Chemotherapy in Retinoblastoma: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. *Onco Targets Ther.* 2022;15:1545–61. doi: 10.2147/OTT.S370878.

Статья поступила в редакцию: 02.11.2024. Принята в печать: 18.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 02.11.2024. Accepted for publication: 18.11.2024.