



# Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраоперационной химиотерапии у детей с ретинобластомой

Е. А. КОВАЛЕВА<sup>1\*</sup>, Н. В. МАТИНЯН<sup>1, 2</sup>, Т. Л. УШАКОВА<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.07.2025 г.; дата рецензирования 26.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

**Введение.** Ретинобластома – самая распространенная первичная внутриглазная опухоль детского возраста. Самым эффективным способом таргетного подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли является селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия, которая во время анестезиологического сопровождения лечения нередко приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений, в частности в виде тригеминокардиального рефлекса (ТКР).

**Цель** – изучить частоту развития ТКР у пациентов, получавших селективную внутриартериальную химиотерапию по поводу ретинобластомы, и выявить факторы риска их возникновения.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее 214 пациентов (622 процедуры) с ретинобластомой, в период с 2018 по 2023 гг. Для выявления факторов риска возникновения неблагоприятных событий использовали обобщенные оценочные уравнения. Регистрировали возникновение кардиореспираторных нарушений. Также оценивали клинические и процедурные характеристики, потенциально связанные с этими событиями. Сопровождение пациентов в ходе анестезиологического обеспечения и регистрация данных для анализа осуществлялись врачами-анестезиологами отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии.

**Результаты.** Частота встречаемости ТКР разной степени выраженности в общей массе проведенных сеансов составила 50%. Каждая пятая процедура селективной интраартериальной химиотерапии (в 21% случаях) осложнялась ТКР тяжелой степени выраженности. Наибольший процент развития ТКР (24,4%) отмечался во время второй процедуры селективной интраартериальной химиотерапии практически у каждого четвертого пациента. Выявлены факторы риска развития тяжелых форм ТКР, такие как возраст младше 24 месяцев и вес менее 12,5 кг.

**Заключение.** ТКР с кардиореспираторными нарушениями во время селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой встречаются в 20–25% случаев. Эти осложнения требуют своевременной диагностики и лечения для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния с развитием неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** ретинобластома, селективная интраартериальная химиотерапия, тригеминокардиальный рефлекс

**Для цитирования:** Ковалева Е. А., Матинян Н. В., Ушакова Т. Л. Факторы риска развития тяжелых форм тригеминокардиального рефлекса при селективной интраоперационной химиотерапии у детей с ретинобластомой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 78–85. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-78-85>.

## Risk factors for the development of severe forms of trigeminocardial reflex during selective intraoperative chemotherapy in children with retinoblastoma

EKATERINA A. KOVALEVA<sup>1\*</sup>, NUNE V. MATINYAN<sup>1, 2</sup>, TATIANA L. USHAKOVA<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Received 23.07.2025; review date 26.08.2025

ABSTRACT

**Introduction.** Retinoblastoma is the most common primary intraocular tumor of childhood. Among available treatment strategies, selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy represent the most effective approaches for targeted drug delivery directly to the tumor. However, potentially life-threatening complications may occur during anesthetic management, particularly the trigeminocardiac reflex.

**The objective** was to evaluate the incidence of cardiorespiratory events in patients undergoing selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and to identify risk factors for their occurrence.

**Materials and methods.** We conducted a single-center retrospective cohort study including 214 pediatric patients (622 procedures) with retinoblastoma between 2018 and 2023. Generalized estimating equations were used to identify the risk factors for adverse events. Cardiorespiratory events were recorded, and both clinical and procedural characteristics potentially associated with these events were analyzed. Patients were accompanied during anesthesiological care and data was recorded for analysis by anesthesiologists from the department of anesthesiology and intensive care of the Research Institute of Pediatric Oncology.

**Results.** The overall incidence of trigeminocardiac reflex (TCR) was 50% across all procedures, with variable severity. Every fifth selective intra-arterial chemotherapy session (in 21% of cases) was complicated by severe TCR. The highest incidence of TCR (24.4%) was observed during the second selective intra-arterial chemotherapy session, affecting nearly every fourth patient. Younger age (> 24 months) and lower body weight (> 12.5 kg) were identified as risk factors for the development of severe TCR.

**Conclusions.** TCR with cardiorespiratory disorders during selective intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma occur in 20–25% of cases. These complications require timely diagnosis and treatment to prevent further deterioration of the condition with the development of an adverse outcome.

**Keywords:** retinoblastoma, selective intra-arterial chemotherapy, trigeminocardiac reflex

**For citation:** Kovaleva E. A., Matinyan N. V., Ushakova T. L. Risk factors for the development of severe forms of trigeminocardial reflex during selective intraoperative chemotherapy in children with retinoblastoma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-78-85>.

\* Для корреспонденции:

Екатерина Анатольевна Ковалева  
E-mail: Mel\_amory@mail.ru

\* For correspondence:

Ekaterina A. Kovaleva  
E-mail: Mel\_amory@mail.ru

## Введение

Ретинобластома (РБ) – самая распространенная первичная внутриглазная опухоль в детском возрасте, встречающаяся преимущественно у детей младше 2 лет. При ранней диагностике выживаемость достигает почти 100%. За последние десятилетия лечение ретинобластомы значительно продвинулось вперед благодаря переходу от наружной лучевой терапии и системной химиотерапии к более селективной местной терапии, что повысило показатели излечения и снизило побочные эффекты [15].

Лечение РБ постоянно совершенствуется, и в мировых центрах по лечению РБ оно может отличаться. Тем не менее, специалисты по лечению РБ обычно преследуют одни и те же цели: сохранение жизни и предотвращение метастазирования, 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 [2, 18, 20].

Существует несколько способов таргетного подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли, самым эффективным из которых является селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия [1, 6]. За последние 15 лет селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) стала признанным методом лечения РБ. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность СИАХТ [8, 13, 17, 20], однако необходимо знать о возможных осложнениях, которые могут произойти во время этой процедуры. Ее обычно проводят под общей анестезией, и во время ее проведения могут наблюдаться жизнеугрожающие осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эти кардиореспираторные нарушения, вероятно, являются следствием автономного тригеминокардиального рефлекса (ТКР), механизм которого не до конца ясен. Во время развития ТКР могут возникнуть резкое снижение эластичности легких с бронхоспазмом, брадикардия и остановка сердца, что создает угрозу жизни для пациента, определенные трудности для анестезиологов-реаниматологов, обуславливает невозможность выполнения процедуры интервенционным радиологом. Раннее выявление и своевременное лечение имеют первостепенное значение для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния и летального исхода [9].

**Цель** исследования – изучить частоту развития тригеминокардиального рефлекса у пациентов, получавших селективную интраартериальную

химиотерапию по поводу ретинобластомы, и выявить факторы риска их возникновения.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 214 пациентов с РБ, которые подверглись процедуре СИАХТ в период с января 2018 по декабрь 2023 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина. Из исследования были исключены шесть пациентов в связи с возникшими техническими трудностями при катетеризациях глазной артерии микрокатетером, что привело к завершению процедуры.

Проведено от 1 до 7 сеансов СИАХТ каждому (всего 662) в условиях общей комбинированной анестезии. Среднее число процедур –  $2,43 \pm 1,04$ ; 2,0 (2,0, 3,0). В общей группе ( $n = 214$ ) возраст пациентов составил 12 (9,23) месяца, масса тела 10,3 (8,8, 12,9) кг. Мальчиков было 105 (49%), девочек 109 (51%).

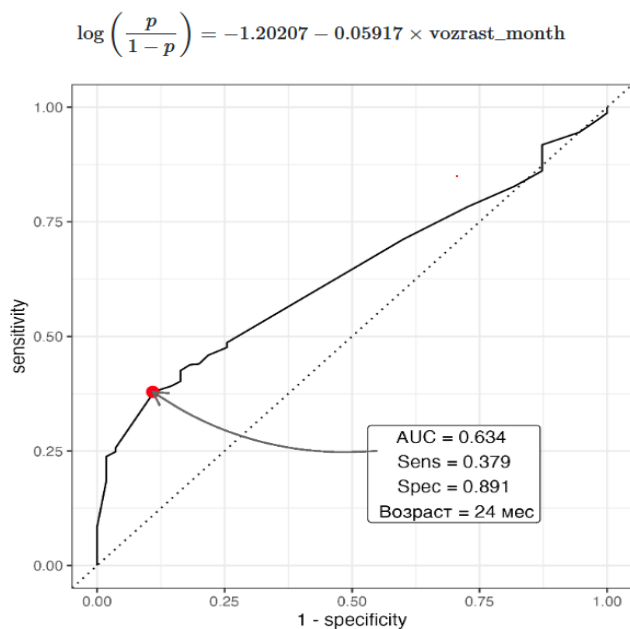
СИАХТ проводили детям с РБ в качестве терапии первой линии или бридж-терапии после внутривенной химиотерапии. Выбор препаратов для проведения СИАХТ определялся тяжестью заболевания и включал мелфалан или комбинации мелфалана с топотеканом и карбоплатином.

Индукцию анестезии осуществляли внутривенным введением пропофола или ингаляцией севофлурана. Поддержание анестезии обеспечивалось кислородо-воздушной смесью и севофлураном в минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 1,0–1,5 с поправкой на возраст. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме контроля давления объемом 7–8 мл/кг с положительным давлением в конце выдоха 5 см  $H_2O$ . Электрокардиограмму, сатурацию периферической крови кислородом,  $EtCO_2$  и концентрацию севофлурана контролировали непрерывно. Неинвазивное артериальное давление измеряли каждые 5 мин. Дополнительно к стандартному мониторингу измеряли давление на вдохе (Pin), дыхательный объем (ДО). Дополнительно вводили дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг (но не более 4 мг) с целью профилактики возможных аллергических реакций и ондансетрон в возрастной дозировке для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты.

После пункции и катетеризации хирургом бедренной артерии начинали гепаринопрофилактику: раствор гепарина из расчета 60 ЕД/кг делили на две равные дозы; первую часть (30 ЕД/кг) вводили струйно в центральный венозный катетер, вторую

**Таблица 1.** Число пациентов с разной степенью выраженности рефлекса  
**Table 1.** Number of patients with different degrees of reflex expression

| Степень выраженности рефлекса | Частота ТКР |
|-------------------------------|-------------|
| 1 – легкая степень            | 209 (65%)   |
| 2 – средняя степень           | 44 (14%)    |
| 3 – тяжелая степень           | 69 (21%)    |



**Рис. 1.** Точность прогноза влияния возраста пациента на развитие ТКР  
**Fig. 1.** Accuracy of predicting the impact of patient age on the development of TKR

дозу (30 ЕД/кг) гепарина постоянно инфузировали в микрокатетер со скоростью 10–20 мл/ч.

Изучена вся медицинская документация: истории болезни, процедуры СИАХТ, протоколы анестезии, а также лабораторные данные перед каждой процедурой.

Общие данные включали год лечения, возраст пациента, сторону поражения, количество перенесенных процедур СИАХТ.

К проявлениям ТКР относили: аритмии, десатурацию, бронхоспазм, гемодинамическую нестабильность, гипоксемию, падения ДО, нарастание Рип. Учитывали длительность ТКР, дозу использованного раствора адреналина.

**Статистический анализ.** Количественные признаки были описаны как среднее (Mean) ± стандартное отклонение (SD) (для нормально распределенных признаков) либо медиана и межквартильный размах (IQR). Для анализа количественных признаков использовали ранговый критерий Манна – Уитни. Качественные переменные описывались как абсолютные значения (*n*) и проценты (%). Для анализа качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона либо точный критерий Фишера (при несоблюдении соответствующих допущений). Для всех тестов использовали уровень значимости  $p > 0,05$ . Все вычисления проводили в языковой среде R версии 4.4.2 (Вена, Австрия).

Для определения оптимальной точки отсечения (cut-off point) использовали метод построения модели бинарной логистической регрессии с последующим расчетом индекса Юдена. Качество предиктивной способности переменной оценено построением ROC-кривой с расчетом чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

## Результаты

Частота встречаемости ТКР разной степени выраженности в общей массе проведенных сеансов составила 50%. Наиболее часто (24,4%) он развивался во время второго сеанса, при проведении первой процедуры – в 6,9% случаев, при третьей процедуре – в 12,6% случаев. При 4-й и последующих процедурах СИАХТ отмечено резкое снижение процента встречаемости рефлекса – 4,5%, 1,3%, 0,6% и 0,2% соответственно. Таким образом, развитие ТКР различной степени выраженности имело место практически у каждого четвертого пациента.

С учетом снижения SpO<sub>2</sub>, ДО, колебаний гемодинамики, а также количества введенного адреналина были выделены три группы ТКР: слабой степени выраженности, средней и тяжелой [3].

Для слабой степени выраженности были характерны: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica, введение адреналина в дозе 0,5 мкг/кг однократно, разрешение бронхоспазма в течение 2–3 мин, сатурация венозной крови (SpO<sub>2</sub>) не ниже 98%. Умеренная степень проявлялась в возникновении выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica, необходимости двукратного введения адреналина в дозе 0,5 мкг/кг и/или кратковременный (до 20 секунд) эпизод снижения SpO<sub>2</sub> не ниже 90%. При тяжелых нарушениях имело место возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации а. ophthalmica с необходимостью двукратного или трехкратного введения адреналина 0,5 мкг/кг и/или эпизод снижения SpO<sub>2</sub> 90% более 20 секунд) и/или снижение артериального давления (АД) более, чем на 20% от исходного – необходимость проведения поддержки гемодинамики (инфузия раствора адреналина).

Частота развития ТКР разной степени выраженности представлена в табл. 1.

Из представленных данных видно, что у 65% пациентов возникла ТКР легкой степени тяжести, у 14% больных проявилась реакция средней степени, а у 21% детей – тяжелая с развитием жизнеугрожающего состояния, требующего мгновенной реакции

**Таблица 2.** Сравнение групп пациентов по возрасту  
**Table 2.** Comparison of patient groups by age

| Характеристика                  | Старше 24 месяцев, <i>n</i> = 53 | Младше 24 месяцев, <i>n</i> = 161 | <i>p</i> |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Вес, кг                         | 15,0 ± 4,9; 14,0 (12,4, 16,0)    | 9,6 ± 2,0; 9,9 (8,0, 11,0)        | > 0,001  |
| Число процедур                  | 2,73 ± 1,51; 3,0 (1,0, 4,0)      | 2,06 ± 1,12; 2,0 (1,0, 3,0)       | > 0,001  |
| Наличие рефлекса                |                                  |                                   |          |
| Был                             | 43 (81%)                         | 127 (79%)                         | 0,8      |
| Не был                          | 10(19%)                          | 33 (21%)                          |          |
| Степень выраженности рефлекса   |                                  |                                   |          |
| Легкая                          | 10 (100%)                        | 21 (68%)                          | 0,12     |
| Средняя                         | 0                                | 4 (13%)                           | 0,12     |
| Тяжелая                         | 0                                | 6 (19%)                           | 0,12     |
| Продолжительность рефлекса, мин | 2,04 ± 3,90; 1,5 (1,0, 2,0)      | 2,49 ± 2,57; 2,0 (1,0, 3,0)       | 0,004    |
| ΔАД                             | 0,34 ± 0,25; 0,32 (0,12, 0,60)   | 0,32 ± 0,11; 0,32 (0,25, 0,40)    | > 0,9    |
| ДО, мл                          | 0,54 ± 0,14; 0,57 (0,45, 0,64)   | 0,57 ± 0,16; 0,57 (0,45, 0,68)    | 0,6      |
| SpO <sub>2</sub> , %            | 0,86 ± 0,09; 0,88 (0,81, 0,92)   | 0,83 ± 0,1; 0,86 (0,78, 0,9)      | 0,3      |
| Доза адреналина, мкг/кг         | 0,26 ± 0,09; 0,3 (0,16, 0,33)    | 0,36 ± 0,15; 0,32 (0,27, 0,45)    | 0,14     |

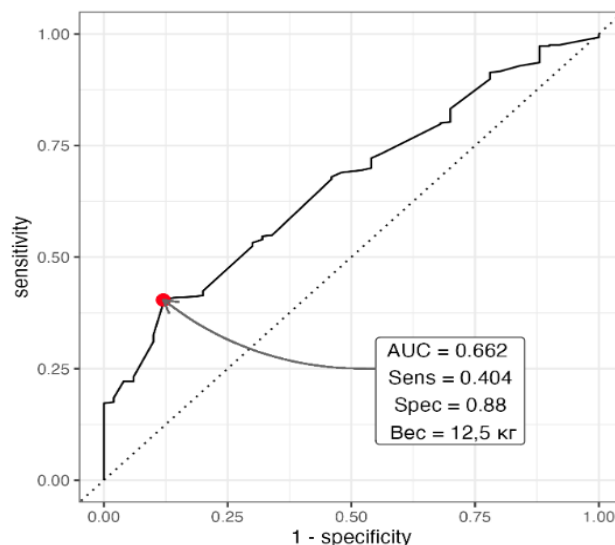
анестезиолога и хирурга, принятия адекватного для данной ситуации решения.

Для оценки значимости факторов риска развития тяжелой степени ТКР созданы модели по возрасту и весу пациентов. На рис. 1 представлены результаты ROC-анализа возраста пациента со значением пороговой точки (cut-off point), специфичностью и чувствительностью в этой точке. Диагностической пороговой величиной для фактора риска развития тяжелой степени выраженности ТКР оказался возраст 24 месяца. Индекс Юдена для данного показателя был равен 0,27.

Учитывая эти данные, основная группа была разделена на подгруппы по возрасту (меньше и старше 24 месяцев) и произведено их сравнение (табл. 2). Число детей младше 24 месяцев составило 161, их средний возраст был 11 ± 4; 11 (8, 12) месяцев, вес 9,6 ± 2,0; 9,9 (8,0, 11,0), среднее количество перенесенных процедур – 2,06 ± 1,12; 2,0 (1,0, 3,0). Случаи средней и тяжелой степени выраженности рефлекса отмечались только в группе детей младше 24 месяцев (13% и 19%) соответственно. Продолжительность сохранения проявлений ТКР у детей младше 24 месяцев статистически значимо дольше, чем у детей старшей возрастной группы: 2,49 ± 2,57; 2,0 (1,0, 3,0) мин против 2,04 ± 3,9; 1,5 (1,0, 2,0),  $p = 0,004$ . Значимых различий в данных интраоперационного мониторинга и количестве потребованного раствора адреналина для купирования проявлений ТКР не было.

Для определения диагностической значимости веса пациента на развитие тяжелой выраженности проявлений ТКР также была построена ROC-кривая, представленная на рис. 2. Данные ROC-кривой для веса пациента со значением пороговой точки (cut-off point) составили: специфичность – 88%, чувствительность – 40%. Площадь под ROC-кривой – AUC – 66% (0,662), что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. По таблицам координат ROC-кривой выявили сочетание

$$\log \left( \frac{p}{1-p} \right) = 0.29 - 0.23 \times \text{ves}$$



**Рис. 2.** Точность прогноза влияния веса пациента на развитие ТКР

**Fig. 2.** Accuracy of predicting the impact of patient weight on development trigeminocardiac reflex

чувствительности – 40% (0,404) и специфичности – 88% (0,88), определившие диагностическую пороговую величину для фактора риска развития тяжелой степени выраженности ТКР – 12,5 кг. Индекс Юдена для данного показателя равен 0,28.

После построения данной логистической модели влияния веса пациента на развитие тяжелой степени выраженности ТКР и получения точки отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью в 12,5 кг также была проведена оценка групп пациентов, различавшихся по весу: меньше 12,5 кг и больше 12,5 кг. Из данных табл. 3 видно, что число пациентов с весом меньше 12,5 кг было 130 человек, больше 12,5 кг – 84, средний возраст составил 11 ± 6; 11 (8, 12) месяцев и 28 ± 26; 24 (12, 36) месяцев соответственно ( $p > 0,001$ ), средний



**Таблица 3. Сравнение групп пациентов по весу**  
**Table 3. Comparison of patient groups by weight**

| Характеристика                        | Больше 12,5 кг, <i>n</i> = 84  | Меньше 12,5 кг, <i>n</i> = 130 | <i>p</i> |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| Возраст, месяцев                      | 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  |
| <i>Наличие рефлекса</i>               |                                |                                |          |
| Было                                  | 19 (23%)                       | 24 (19%)                       | 0,5      |
| Не было                               | 65 (77%)                       | 105 (81%)                      |          |
| Длительность рефлекса, мин            | 1,23 ± 0,64; 1,0 (1,0, 1,5)    | 3,01 ± 3,91; 2,0 (1,38, 3,0)   | 0,078    |
| <i>Степень выраженности рефлекса</i>  |                                |                                |          |
| Легкая                                | 17 (100%)                      | 14 (58%)                       | 0,006    |
| Средняя                               | 0                              | 4 (17%)                        | 0,006    |
| Тяжелая                               | 0                              | 6 (25%)                        | 0,006    |
| ΔАД                                   | 0,12 ± NA*; 0,12 (0,12, 0,12)  | 0,33 ± 0,07; 0,31 (0,3, 0,34)  | > 0,9    |
|                                       | 0,3                            | 0,32 ± 0,11; 0,32 (0,25, 0,40) |          |
| ДО, мл                                | 0,30 ± NA*; 0,3 (0,30, 0,3)    | 0,53 ± 0,11; 0,52 (0,45, 0,62) | 0,3      |
| SpO <sub>2</sub> , %                  | 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 (болюсное введение) | 0,26 ± 0,1; 0,3 (0,16, 0,3)    | 0,37 ± 0,15; 0,33 (0,28, 0,44) | 0,048    |

Примечание: \*NA – Not Applicable (не применимо).

вес  $9,4 \pm 1,8; 9,9 (8,0, 11,0)$  кг и  $15,9 \pm 6,3; 14,0 (13,0, 16,0)$  кг, ( $p > 0,001$ ). Анализ групп по весу показал, что у детей с массой тела меньше 12,5 кг в большем проценте случаев развивалась средняя (17%) и тяжелая (25%) степень выраженности ТКР. Также у пациентов с весом меньше 12,5 кг значительно дольше сохранялись проявления рефлекса:  $3,01 \pm 3,91; 2,00 (1,38, 3,0)$  мин, и использовались большие дозы адреналина для купирования клинических проявлений ТКР:  $0,37 \pm 0,15; 0,33 (0,28, 0,44)$ ,  $p = 0,048$ . У детей с массой тела больше 12,5 кг регистрировалась только легкая степень выраженности ТКР.

## Обсуждение

Определение ТКР было впервые предложено в 1999 г. как снижение систолического АД и частоты сердечных сокращений более чем на 20% от исходного значения, совпадающее с манипуляциями вокруг окончаний тройничного нерва. Позже B. J. Schaller et al. (2004) описали первый случай ТКР у пациентов применительно к хирургии ствола головного мозга и мосто-мозжечкового угла, объединив эти периферические и центральные ответы в один автономный рефлекс, который теперь обычно называется «тригеминокардиальный рефлекс» [14].

Кардиореспираторные нарушения являются серьезными осложнениями при проведении СИАХТ у детей с РБ. Пусковым механизмом гемодинамических и дыхательных изменений является канюляция глазной артерии даже без введения какого-либо вещества через микрокатетер [4]. ТКР приводит к резкому повышению легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления. Последующее повышение постнагрузки на правый желудочек может привести к уменьшению ударного объема правого желудочка, снижению сердечного выброса и артериального давления. Наблюдаемое

снижение комплайенса легких в сочетании с падением сердечного выброса приводит к снижению парциального давления углекислого газа в конце выдоха и SpO<sub>2</sub> наряду с уменьшением минутной вентиляции легких и увеличением легочного шунтирования справа налево. Как считают большинство авторов, точная природа патофизиологического процесса, запускающего рефлекс, не ясна. Предполагают, что первая процедура СИАХТ приводит к сенсibilизации рефлекторных дуг. Во время последующих процедур как любые тепловые и химические (химиопрепарат), так и механические (микрокатетер, баллон) раздражители приводят к усиленной рефлекторной реакции и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям.

Анализ нашего 5-летнего опыта показал, что ТКР развивался примерно в половине всех проведенных сеансов СИАХТ. Он встречался как при первой процедуре, так и при последующих. Наибольший процент возникновения отмечен при второй процедуре (24,4%). В совокупности он имел место у каждого четвертого пациента. Причем 21% детей при СИАХТ выдают тяжелую степень ТКР, создавая жизнеугрожающее состояние. По сути, каждый пятый пациент имел крайне тяжелое состояние в виде снижения податливости легких, развития гиперкапнии, гипоксемии, снижения АД с угрозой остановки сердечной деятельности. Результаты нашего исследования согласуются с данными единственного проспективного исследования, проведенного M. C. Nghe et al. (2018) [11], в котором тяжелые кардиореспираторные события наблюдались в 20% процедур СИАХТ.

Фиксированная временная связь между кардиореспираторными нарушениями и началом манипуляций с катетером во внутренней сонной артерии и общей сонной артерии, резкое появление признаков и их быстрое разрешение позволяют предположить

наличие нейрорефлекторного механизма, который еще не полностью изучен [4]. Незрелость симпатической системы у детей при относительно высоком тоне блуждающего нерва может объяснять выраженную брадикардию и гипотензивный ответ [18].

В настоящее время нет четких предикторов или факторов риска, связанных с кардиореспираторными нарушениями во время СИАХТ у детей с РБ. Анализ множества переменных (двухстороннее поражение глаз, повторные сеансы СИАХТ, место установки микрокатетера в момент развития ТКР, длительность процедуры), связанных с серьезными кардиореспираторными нарушениями во время химиотерапии, не выявил их значимости. Были попытки связать развитие ТКР с недостаточной глубиной анестезии во время проведения процедуры СИАХТ, однако стандартизированная глубокая анестезия с анальгезией также не могла его предотвратить [7].

Некоторые авторы [2, 10] считают фактором риска развития кардиореспираторных нарушений возраст детей. Исследование М. F. Lima et al. (2023) показало, что дети младше 12 месяцев имеют в 2,7 раза больший риск развития ТКР, однако зависимость от веса пациента они не выявили [9]. В. Marti et al. (2025) в одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 195 пациентов (578 процедур СИАХТ), установили, что потенциальными факторами риска развития рефлекса можно считать маленький возраст, длительность процедуры, катетеризацию глазной артерии через наружную сонную артерию [10].

Полученные нами данные подтверждают мнение В. Marti et al. (2023) и М. F. Lima et al. (2025) [9, 10] о

связи развития тяжелых кардиореспираторных нарушений с возрастом ребенка. Но мы также показали и существенную роль веса ребенка с РБ. Оказалось, что при их массе тела меньше 12,5 кг статистически значимо развиваются преимущественно средняя (17%) и тяжелая (25%) степень выраженности ТКР. У них также дольше сохраняются проявления рефлекса и требуются большие дозы адреналина для купирования клинических проявлений ТКР.

## Заключение

ТКР у детей, перенесших СИАХТ по поводу ретинобластомы, развивается достаточно часто, является преходящим и управляемым в руках опытной команды и проходит без последствий для ребенка. Согласно нашему опыту, ТКР чаще развивается во время повторных процедур и характеризуется различной степенью тяжести – от слабой до выраженной. В связи с этим всех пациентов с РБ, которым проводится СИАХТ, следует считать подверженными высокому риску.

Возраст младше 24 месяцев и вес меньше 12,5 кг повышают риск развития тяжелых форм ТКР, что, по-видимому, связано с симпатической незрелостью и высоким тонусом блуждающего нерва у маленьких детей.

СИАХТ у пациентов с РБ безопасна, но должна проводиться в высокоспециализированных центрах командой квалифицированных детских интервенционных радиологов и анестезиологов, готовых обеспечить быстрое и эффективное лечение осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин Б. И., Ушакова Т. Л., Погребняков И. В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 7–24. [http://doi.org/10.52485/19986173\\_2018\\_1\\_7](http://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_7).
2. Иванова С. В., Кулева С. А., Садовникова Н. Н. и др. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы // Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 197–203. <http://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203>.
3. Матинян Н. В., Белоусова Е. И., Мартынов Л. А. и др. Патент № 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 // заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). EDN BGQDNY.

## REFERENCES

1. Dolgushin B. I., Ushakova T. L., Pogrebnyakov I. V. et al. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. *Transbaikal Medical Bulletin*, 2018, no. 1, pp. 7–24. (In Russ.). [http://doi.org/10.52485/19986173\\_2018\\_1\\_7](http://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_7). EDN YVPBQE.
2. Ivanova S. V., Kuleva S. A., Sadovnikova N. N., et al. Retinoblastoma. Part 2. Principles of therapy for intraocular retinoblastoma. *Clinical ophthalmology*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 197–203. (In Russ.). <http://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203>.
3. Matinyan N. V., Belousova E. I., Martynov L. A. et al. Patent No. 2713838 C1 Russian Federation, IPC A61M 16/01, A61K 31/02, A61K 31/137. Method of anesthetic support for selective delivery of a chemotherapeutic drug to the retina of the eye in the treatment of intraocular retinoblastoma in children: No. 2019112234: declared. 23.04.2019: publ. 07.02.2020 / applicant Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation). EDN BGQDNY. (In Russ.).

4. Abramson D. H., Gobin Y. P., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, № 8. – P. 1720–1721. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.039>.
5. Boughton B. Intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: promising but controversial // *Clinical update oncology*. – 2013. – P. 31–33.
6. Dimaras H., Corson T. W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma // *Nat Rev Dis Primers*. – 2015. – Vol. 1. – 15021. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.21>.
7. Francis H., Levin A. M., Zabor E. C. et al. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival // *PLOS One*. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1371>.
8. Gobin Y. P., Dunkel I. J., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience // *Arch Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 129, № 6. – P. 732–7. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.5>.
9. Lima M. F., Teixeira L. F., Teruya S. B. et al. Association of lower age and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A prospective observational study // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2023. – Vol. 44, № 7. – P. 828–832. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A7896>.
10. Marti B., Chaouch A., Puccinelli F. et al. Extra-ocular vascular and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma: incidence, predictive risk factors, management, and impact on further treatment // *Pediatr Blood Cancer*. – 2025. – Vol. 72, № 7. – e31724. <http://doi.org/10.1002/pbc.31724>.
11. Nghe M. C., Godier A., Shaffii A. et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia // *Paediatric Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 120–126. <http://doi.org/10.1111/pan.13294>.
12. Runnels J., Acosta G., Rose A. et al. The role for intra-arterial chemotherapy for refractory retinoblastoma: a systematic review // *Clinical & Translational Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 2066–2077. <http://doi.org/10.1007/s12094-021-02610-z>.
13. Schaiquevich P., Francis J. H., Cancela M. B. et al. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future // *Front Oncol*. – 2022. – Vol. 1, № 12. – 822330. <http://doi.org/10.3389/fonc.2022.822330>.
14. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? // *J Neurol*. – 2004. – Vol. 251, № 6. – P. 658–65. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0458-4>. PMID: 15311339.
15. Scharoun J. H., Han J. H., Gobin Y. P. Anesthesia for ophthalmic artery chemosurgery // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 1. – P. 165–172. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001381>.
16. Shields C. L., Dockery P. W., Yaghy A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 341 consecutive eyes (1,292 infusions): comparative analysis of outcomes based on patient age, race, and sex // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2021. – Vol. 25, № 3. – e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos>.
17. Shields C. L., Lally S. E., Leahey A. M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 374–85. <http://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000091>.
18. Spiriev T., Tzekov C., Laleva L. et al. Central trigeminocardiac reflex in pediatric neurosurgery: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. – 2012. – Vol. 6. – P. 372. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-372>.
19. Wilson T. W., Chan H. S., Moselhy G. M. et al. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 114, № 11. – P. 1390–1395. <http://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100140590011>.
20. Yousef Y. A., Soliman S. E., Astudillo P. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review // *JAMA Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134, № 5. – P. 584–591. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0244>.
4. Abramson D. H., Gobin Y. P., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2012, vol. 119, no. 8, pp. 1720–1721. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.039>.
5. Boughton B. Intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: promising but controversial. *Clinical update oncology*, 2013, pp. 31–33.
6. Dimaras H., Corson T. W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, vol. 1, 15021. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.21>.
7. Francis H., Levin A. M., Zabor E. C. et al. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLOS One*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1371>.
8. Gobin Y. P., Dunkel I. J., Marr B. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*, 2011, vol. 129, no. 6, pp. 732–7. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.5>.
9. Lima M. F., Teixeira L. F., Teruya S. B. et al. Association of lower age and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A prospective observational study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2023, vol. 44, no. 7, pp. 828–832. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A7896>.
10. Marti B., Chaouch A., Puccinelli F. et al. Extra-ocular vascular and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy in children with retinoblastoma: incidence, predictive risk factors, management, and impact on further treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 2025, vol. 72, no. 7, e31724. <http://doi.org/10.1002/pbc.31724>.
11. Nghe M. C., Godier A., Shaffii A. et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 120–126. <http://doi.org/10.1111/pan.13294>.
12. Runnels J., Acosta G., Rose A. et al. The role for intra-arterial chemotherapy for refractory retinoblastoma: a systematic review. *Clinical & Translational Oncology*, 2021, vol. 23, no. 10, pp. 2066–2077. <http://doi.org/10.1007/s12094-021-02610-z>.
13. Schaiquevich P., Francis J. H., Cancela M. B. et al. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front Oncol*, 2022, vol. 1, no. 12, 822330. <http://doi.org/10.3389/fonc.2022.822330>.
14. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol*, 2004, vol. 251, no. 6, pp. 658–65. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0458-4>. PMID: 15311339.
15. Scharoun J. H., Han J. H., Gobin Y. P. Anesthesia for ophthalmic artery chemosurgery. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 1, pp. 165–172. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001381>.
16. Shields C. L., Dockery P. W., Yaghy A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 341 consecutive eyes (1,292 infusions): comparative analysis of outcomes based on patient age, race, and sex. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2021, vol. 25, no. 3, e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos>.
17. Shields C. L., Lally S. E., Leahey A. M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 374–85. <http://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000091>.
18. Spiriev T., Tzekov C., Laleva L. et al. Central trigeminocardiac reflex in pediatric neurosurgery: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 2012, vol. 6, pp. 372. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-372>.
19. Wilson T. W., Chan H. S., Moselhy G. M. et al. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits. *Arch Ophthalmol*, 1996, vol. 114, no. 11, pp. 1390–1395. <http://doi.org/10.1001/archophth.1996.01100140590011>.
20. Yousef Y. A., Soliman S. E., Astudillo P. P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review. *JAMA Ophthalmology*, 2016, vol. 134, no. 5, pp. 584–591. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0244>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» МЗ РФ, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115478

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117997

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 115478, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Ковалева Екатерина Анатольевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина.

E-mail: Mel\_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, AuthorID: 1095035, SPIN-код: 7122-7508, 89167565035

**Матинян Нуне Вануниевна**

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, AuthorID: 884136, SPIN-код: 9829-6657

**Ушакова Татьяна Леонидовна**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

E-mail: ushtat07@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3263-6655, SPIN-код: 2065-877

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 125993

**Kovaleva Ekaterina A.**

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: Mel\_amory@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9492-034, AuthorID: 1095035, SPIN-code: 7122-7508

**Matinyan Nune V.**

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: n9031990633@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7805-5616, AuthorID: 884136, SPIN-code: 9829-6657

**Ushakova Tatiana L.**

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

E-mail: ushtat07@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3263-6655, SPIN-code: 2065-8779