

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Цыпина Леонида Ефимовича на диссертационную работу Багаева Владимира Геннадьевича, «Комбинированная анестезия ксенонем у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – «Анестезиология и реаниматология».

### Актуальность темы

После многолетних экспериментальных и клинических исследований в России ксенон разрешен к клиническому применению в качестве средства для наркоза у взрослых с 1999 г. (приказ министра здравоохранения РФ от 08.10.1999 г. № 363). И только в 2010 году с разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (№183 от 22 апреля 2010 года) было проведено клиническое исследование по «Оценке эффективности и безопасности лекарственного средства «КсеМед®» при общей анестезии у детей с различными хирургическими заболеваниями». Исследование проводилось в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии г. Москва и Детской областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга, по результатам которого в 2014 году Министерство здравоохранения и социального развития РФ, разрешило использовать ксенон для проведения наркоза у детей в стационаре в возрасте от 1 года до 18 лет (инструкция ЛС – 000121 – 28.11.2014). Ранее проведенными исследованиями доказано, что ксенон, являясь природным газом, обладает анальгетическими и седативными свойствами, в допустимой концентрации он лишен токсичности, не влияет на углеводный, жировой, белковый и водно-электролитный обмен. У ксенона отсутствуют мутагенные, тератогенные, канцерогенные и эмбриогенные свойства, он не влияет на репродуктивную функцию. Самый низкий коэффициент растворимости кровь/газ – 0,14 среди ингаляционных анестетиков, способствует быстрому насыщению организма и наступлению анестезии, а также быстрому восстановлению сознания после прекращения его подачи.

Помимо аналгетических и седативных свойств, анестезию ксеноном отличает хорошая управляемость, гемодинамическая стабильность, нейропротективные свойства, спокойное, без ажитации пробуждение и длительное обезболивание в послеоперационном периоде. Широкому применению ксеноновой анестезии препятствует высокая стоимость наркозных аппаратов специально разработанных для работы ксеноном, а также дороговизна самого инертного газа. Интерес к изучению анестезии ксеноном у детей продиктован прежде всего отсутствием токсичности, способности стабилизировать гемодинамику, что не свойственно ни одному известному ингаляционному анестетику.

Таким образом, оптимизация анестезиологического пособия у детей с различной хирургической патологией, путем внедрение новой, экологически чистой, нетоксичной комбинированной анестезии ксеноном, является актуальным направлением современной анестезиологии.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе В.Г. Багаева впервые в детской анестезиологии проведено исследование по изучению комбинированной анестезии ксеноном у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, с оценкой по ASA I - III и II - III степенью операционно-анестезиологического риска (по классификации МНОАР).

В исследовании аналгетической активности медицинского ксенона показано, что при моноанестезии в концентрации 60 – 70% во время проведения операций у детей, аналгезия недостаточная. Поэтому автор предлагает использовать при операциях у детей комбинированную анестезию ксенон-кислородной смесью ( $Kc : O_2 = 30\% : 55 - 65\%$ ) с фентанилом в дозе 3,0 – 3,5 мкг/кг/час и мышечными релаксантами, с проведением искусственной вентиляции легких. Оптимальным вариантом проведения комбинированной анестезии ксеноном является эндотрахеальная анестезия (closed system anesthesia), по сравнению с ларингомасочной и масочной анестезией, так как она обеспечивает наилучшую герметичность дыхательного контура и наименьший расход анестетика. При оптимизации методик проведения комбинированной

анестезии ксеноном у детей, диссертантом получен патент на изобретение РФ № 2446837, по способу проведения анестезии ксеноном у детей младшего возраста.

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 209 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, что в количественном отношении, включая объем исследований, является вполне достаточным для получения обоснованных выводов. Исследование методологически правильно спланировано, включает 8 этапов изучения анестезии.

Автором в работе проведен анализ течения комбинированной анестезии, выявлены возрастные особенности периодов анестезии: индукции, денитрогенизации, насыщения ксеноном, поддержания анестезии и пробуждения. Обоснованы фармакологические компоненты премедикации и индукции с учетом возраста ребенка. Убедительно доказано, что оптимальной индукцией у детей от 1 года до 7 лет является ингаляция севофлюраном, а у более старших - внутривенная пропофолом. В исследовании рассматривается два способа насыщения ксеноном, выбор которого зависит от имеющегося оборудования и не зависит от возраста ребенка.

При анализе периода поддержания комбинированной анестезии ксеноном в концентрации 60 – 65% с фентанилом, доказана достаточная аналгезия, подтвержденная динамикой «гормонов стресса»: значения уровня соматотропного гормона и кортизола в ходе оперативного вмешательства не имели статистически значимых различий с исходным.

Изучение седативного компонента комбинированной анестезии ксеноном в исследуемых группах, позволило определить оптимальные значения биспектрального индекса (БИС индекса) на этапе индукции, поддержания анестезии и пробуждения. Доказано, что ксенон в концентрации 60 – 65% в сочетании с фентанилом не зависимо от возраста, во время операции обеспечивает детей достаточной глубиной седации. Средняя величина БИС индекса при поддержании анестезии ксеноном во всех возрастных группах соответствовала 40 - 60 ЕД. В исследовании определены значения БИС индекса

пробуждения: при достижении индекса 72 – 74 ЕД дети открывали глаза, выполняли элементарные команды, что позволяло их экстубировать.

К особенностям течения комбинированной анестезии ксеноном автор относит хорошую управляемость, гемодинамическую стабильность и комфортное пробуждение. В изучении течения анестезии ксеноном, делается акцент на накопление в наркозно-дыхательной смеси «третьего газа» - азота, которое возникает через 1,5 – 2,0 часа анестезии и требует проведения повторной денитрогенизации и насыщения инертным газом. По данным исследования накопление азота проявляется снижением концентрации ксенона в наркозно-дыхательной смеси и повышением БИС индекса более 60 ЕД. Изучение пробуждения показало, что оно не зависит от возраста, длительности анестезии, а также веса пациента, всегда быстрое и комфортное.

В диссертационной работе показано, что методика комбинированной анестезии ксеноном эффективна при проведении операций у детей в возрасте от 1 года до 18 лет с абдоминальной, реконструктивно-пластической, нейрохирургической и травматологической патологией.

В исследовании изучена и доказана безопасность комбинированной анестезии ксеноном, она включает необходимое сертифицированное наркозно-дыхательное оборудование, следящие системы мониторинга газов и жизненно-важных функций, а также лабораторную диагностику. Отсутствие токсического воздействия комбинированной анестезии ксеноном в концентрации 60 - 65% на печень, поджелудочную железу и почки, подтверждено стабильностью динамики лабораторных маркеров токсичности данных органов. На основании анализа маркеров повреждения мозга (сывороточный нейроглиальный белок - S100b, нейротрофический фактор головного мозга - BDNF), подтверждено отсутствие повреждающего воздействия комбинированной анестезии ксеноном на мозг ребенка. Важным является изучение нейротрофических свойств комбинированной анестезии ксеноном, где, на основании роста нейротрофического фактора (BDNF), доказаны нейропротективные свойства анестезии.

Установлен механизм стабильности гемодинамики при проведении комбинированной анестезии ксеноном у детей. С помощью ЭХО-кардиографии выявлен "лузитропный эффект" ксенона на миокард, который проявляется увеличением диастолического расслабления миокарда, что приводит к повышению фракции выброса левого желудочка, ударного и минутного объема сердца.

В диссертационном исследовании автором выработаны показания и противопоказания к проведению комбинированной анестезии ксеноном, с учетом возраста, вида оперативных вмешательств, длительности анестезии, зависимости пациента от инспираторной фракции кислорода. Выявлены негативные особенности и осложнения на этапах анестезии и определены пути их преодоления.

С учетом возрастных особенностей детей, в работе разработан алгоритм действий анестезиолога при проведении комбинированной анестезии ксеноном.

Все проведенные исследования выполнены на достаточно высоком методологическом уровне, с использованием современного наркозно-дыхательного оборудования, следящих систем, отвечающих за безопасность пациента и лабораторных методов исследования. Статистический анализ данных выполнен с использованием общепринятых методик и современных компьютерных программ.

### **Практическая значимость работы**

Автором разработаны методические рекомендации, в которых для практической работы при операциях у детей рекомендуется использовать комбинированную анестезию ксеноном в концентрации 60 – 65% с фентанилом и мышечными релаксантами в условиях искусственной вентиляции легких. Масочная моноанестезия ксеноном не рекомендуется к клиническому применению, так как является сложной по поддержанию герметичности контура, заданной концентрации и не обеспечивает детей адекватной аналгезией, а по расходу ксенона является экономически затратной.

Диссертант рекомендует проводить комбинированную анестезию ксеноном у детей при абдоминальных, реконструктивно-пластических и нейрохирургических (при отсутствии внутричерепной гипертензии) операциях. Травматологические операции с использованием ксенона рекомендуется проводить в сочетании с регионарными методами анестезии.

Безопасность проведения анестезии ксеноном, обеспечивается необходимым наркозно-дыхательным оборудованием, мониторингом жизненно-важных функций (Гарвардский стандарт мониторинга), который дополняется БИС мониторингом, определением долевой концентрации ксенона и кислорода в наркозно-дыхательной смеси. В представленных рекомендациях подчеркивается, что комбинированная анестезия ксеноном проводится не только на специальных наркозно-дыхательных аппаратах, разработанных для работы с ксеноном, но и на штатных аппаратах способных работать на низких потоках, совместив их с ксеноновой приставкой (КНП – 01).

В методических рекомендациях четко сформулированы показания и противопоказания к проведению комбинированной анестезии ксеноном, акцент сделан на побочных эффектах и осложнениях, которые могут иметь место на любом из этапов анестезии.

Выводы сформулированы правильно и соответствуют поставленным задачам, раскрывают суть и цели исследования. Диссертация написана грамотно, литературным языком, изложение материала тщательное и объемное. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Автореферат соответствует содержанию диссертации, полностью отражает основные её положения, научную новизну и практическую значимость.

Диссертация Багаева В.Г. имеет традиционную структуру, изложена на 292 страницах печатного текста, состоит из 10 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 80 рисунками. Литературный указатель содержит 258 литературных источников, из которых 80 - отечественных и 178 работ зарубежных авторов. По теме диссертации опубликовано 29 печатных

работах, из них 11 - в рецензируемых научных изданиях, получен патент РФ на изобретение.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Таким образом, диссертационная работа Багаева Владимира Геннадьевича, «Комбинированная анестезия ксеноном у детей», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи - повышения качества анестезиологического обеспечения детей, что имеет существенное научно-практическое значение для современной медицины. Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Багаев Владимир Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20. – «Анестезиология и реаниматология».

Доктор медицинских наук, профессор кафедры  
детской анестезиологии и интенсивной терапии,  
Факультета дополнительного профессионального  
образования ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Цыпин Леонид Ефимович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения России

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

т. +7(495) 434 0329

[www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цыпина Л.Е. заверяю

Ученый секретарь ГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук,

доцент

Милушкина Ольга Юрьевна

01.09.2016г

