

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Баялиевой Айнагуль Жолдошевной,
на диссертацию Спасовой Арины Павловны «Болевой синдром в медицине
критических состояний и онкологии», представленную к защите на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.12 – анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Болевой синдром сопровождает большинство патологических состояний и может быть серьёзной проблемой для полноценного функционирования человека с негативными последствиями не только для него самого, но и своей семьи и общества в целом.

Рост числа пациентов с болевым синдромом является неизбежным следствием успехов медицины, предотвращающей смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний за счет возможности протезирования жизненно важных функций, удлиняющих среднюю продолжительность жизни, однако не решающих проблему боли. Неудовлетворительные результаты облегчения боли требуют поиска новых подходов к диагностике и лечению, которые были сформулированы в последнее время. Новый подход заключается в облегчении боли не по этиологическому принципу, а по принципу определения ведущих патофизиологических механизмов, которые задействованы в формировании болевого ощущения. Основным препятствием на пути к лечению боли на основе механизмов является то, что механизм или совокупность механизмов у каждого пациента не всегда легко определить. Одним из возможных методов определения механизмов боли является определение сенсорного фенотипа пациентов на основе их болевых симптомов, сенсорных признаков, статических и динамических показателей количественного сенсорного тестирования. Определение сенсорного

фенотипа у пациентов перенесших критическое состояние, получающих пожизненное замещение жизненно важной функции, страдающих онкологической болью представляет актуальную задачу, решение которой позволит в значительной степени улучшить результаты лечения боли у этой категории больных. Важной составляющей в облегчении боли является выделение факторов риска её прогрессирования, так как некоторые из них могут оказаться потенциально модифицируемыми. В настоящее время практически нет информации о частоте, причинах, факторах риска и сенсорных фенотипах боли у исследованной категории пациентов. Значительную роль в формировании боли играют генетические факторы, понимание которых является важным шагом к объяснению различий в пороге боли, толерантности, восприимчивости к хронической боли, объяснения межличностных вариаций эффективности анальгезии, что обуславливает актуальность изучения влияния однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT*.

Реализация комплексного подхода к диагностике болевого синдрома требует принятия организационных решений и поиска приемлемой модели организации противоболевой помощи в рамках существующих нормативных документов и модели здравоохранения, что придает особую актуальность проведенному исследованию.

С учетом вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования Спасовой А.П. не вызывает сомнений, выбранное направление научной работы предполагает решение приоритетной проблемы в области анестезиологии и реаниматологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые разработана комплексная оценка болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии, включающая шкалу диагностики боли у пациента в критическом состоянии, индекс анальгезии-ноцицепции и

показатели амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной электронейромиографии, что позволяет верифицировать болевой синдром у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких. У пациентов, перенесших критическое состояние, впервые установлено, что статические и динамические параметры температурного количественного сенсорного тестирования, имеют прогностическую ценность как предикторы развития хронической боли. Впервые определены сенсорные фенотипы боли и факторы риска их формирования у этой группы больных. Впервые установлено, что развитию диализной полиневропатии способствуют гиперфосфатемия и гиперплазия паращитовидных желез. Доказано, что полиморфизмы гена *COMT* играют важную роль в прогнозировании интенсивности и риске формирования хронической боли на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией. Впервые в России разработан и научно обоснован комплекс мероприятий, направленный на совершенствование лечения хронической боли, включающий создание регистра пациентов с хронической болью и двухуровневую систему маршрутизации.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты исследования в значительной степени уточняют и дополняют сведения о факторах риска, стадийности формирования, сенсорных фенотипах и клинических проявлениях хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние. Выделены сенсорные фенотипы интенсивного болевого синдрома и их связь с минерально-костными нарушениями у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе. Доказано влияние мутации в экзоне rs4680 гена катехол-о-метилтрансферазы на ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный механизмы формирования как острой, так и хронической боли у онкологических больных.

Тревожность и болевой синдром являются наиболее частыми симптомами у пациентов во время и после пребывания в ОРИТ. Использование шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии увеличивает выявление эпизодов боли и позволяет оптимизировать анальгезию. Установлено, что длительность постельного режима в связи с критическим состоянием влияет на скорость и этапность развития полинейромиопатии, клинически проявляющейся слабостью мышц, болью и контрактурами суставов. Установлено, что полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли, а также на показатели статического и динамического сенсорного тестирования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ в журналах и сборниках, из них 19 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования диссертационных работ, из них 4 статьи входят в библиографическую базу Scopus, четыре монографии.

Оценка содержания диссертации. Диссертация Спасовой А.П. оформлена согласно существующим правилам. Работа состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 313 страницах, иллюстрирован 70 рисунками, содержит 71 таблицу. Библиографический список включает 360 источников литературы, из них – 21 отечественных, 339 – зарубежных авторов.

Во введении автор излагает причины трудности работы с пациентами, страдающими от боли, раскрывает значение сенсорного фенотипа и влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* на определение стратегий облегчения боли.

В первой главе автор дает исчерпывающее современное представление об эпидемиологии, факторах риска развития болевого синдрома и классификацию боли. Особое внимание уделено анализу литературы о новых методах объективизации болевого синдрома, включая оценку специфических сенсорных модальностей с помощью количественного сенсорного тестирования. Хотелось бы подчеркнуть, что отечественных публикаций, особенно по использованию количественного сенсорного тестирования для определения сенсорного фенотипа у изучаемой группы пациентов нет. В разделе посвященном роли полиморфизма гена *COMT* представлен исчерпывающий анализ, указывающий на важность определения полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы (*COMT*) для стратегии облегчения боли, в том числе и у онкологических больных.

Во второй главе представлена общая характеристика полной выборки из 1431 пациентов и в зависимости от поставленных задач, отдельных клинических групп исследования. Детально описаны использованные в работе технические средства и методы, указан метод проведения их статистической обработки. Протоколы и дизайн исследования отвечает решению поставленных задач.

Третья глава посвящена оценке состояния пациентов, находившихся в критическом состоянии. Методами объективного исследования доказано, что находящиеся в отделениях анестезиологии и реанимации пациенты испытывают боль и тревогу во время интенсивной терапии. Болевой синдром усиливается при проведении любой лечебной манипуляции или действия по уходу за пациентом. Оценка и динамический мониторинг боли в ОРИТ с использованием шкалы оценки боли в критическом состоянии предоставляет реальную возможность своевременного выявления болевого синдрома и оптимизации назначения анальгетиков. Установлено, что индекс анальгезии-ноцицепции эффективен в обнаружении боли у пациентов, находящихся на ИВЛ, являясь простым и неинвазивным методом.

Автором убедительно показано, что комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной ЭМГ, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют выявить полинейромиопатию у пациентов в критическом состоянии. Установлено, что в динамике параметров иЭМГ у больных в критическом состоянии наблюдается определенная этапность. Длительность искусственной вентиляции легких и постельного режима способствуют изменениям в поперечнополосатых мышцах конечностей и крупных суставах.

Исследованию факторов риска и особенностей хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние посвящена четвертая глава диссертационного исследования. Показано, что хронический болевой синдром формируется у более чем половины пациентов, перенесших критическое состояния, а тревога и депрессия являются отягощающим фактором, влияющим на формирование боли. Наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких, пребывание в ОРИТ и уровень С-реактивного белка оказывают влияние на формирование хронического болевого синдрома. Установлена связь между длительностью ИВЛ и поражением крупных суставов, причём количество вовлеченных в болевой синдром суставов прогрессивно увеличивается по мере увеличения длительности респираторной поддержки. Интенсивность хронической боли не зависела от возраста, а зависела от длительности искусственной вентиляции легких. Большая интенсивность боли сопровождалась выраженным нейропатическим компонентом.

В пятой главе автором проведен анализ данных термального количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Убедительно показано, что степень поражения мелких волокон и нарушения эндогенной модуляции боли связаны с длительностью ИВЛ, временем пребывания в ОРИТ, оценкой по шкале SOFA, что влияет на

формирование сенсорных фенотипов у пациентов, перенесших критическое состояние. Регрессионный анализ параметров термального количественного сенсорного тестирования позволил разработать формулы, прогнозирующие риск развития хронической боли через 6 месяцев после перенесенного критического состояния.

Шестая глава посвящена исследованию диализной полинейропатии и синдрома крампи у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Доказано, что боль является частым страданием у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. К факторам риска, способствующим развитию диализной полинейропатии относятся стаж гемодиализа, гиперфосфатемия, гиперплазия паращитовидных желез на фоне вторичного гиперпаратиреоза, коррекция которых может способствовать снижению выраженности болевого синдрома. Изменения термальных порогов обнаружения и боли были установлены у всех исследованных пациентов, причём изменения коррелировали со степенью нарушения обмена фосфора, что подтверждается изменением уровня фосфотонинов. Было установлено, что больший стаж диализного лечения приводил к более выраженным изменениям температурной чувствительности, формируя деафферентационный тип ноцицептора. Коррекция статуса гидратации и междиализной прибавки массы тела может уменьшить частоту развития синдрома крампи во время гемодиализа. Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полинейропатии – потенциально модифицируемые.

В седьмой главе излагаются данные о влиянии полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы (*COMT*) на формирование болевого синдрома и эффективность анальгезии у онкологических пациентов. Доказано, что генотип, содержащий мутантный аллель по всем изучаемым полиморфизмам, значительно повышает уровень тревоги у пациентов по сравнению с диким вариантом генотипа, что соответствует клинически значимому уровню

тревожности. По мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивается интенсивность хронического болевого синдрома и возрастает вклад аффективного компонента боли. На дозы наркотических анальгетиков для облегчения боли как в периоперационном периоде, так потребность в морфине для купирования хронического онкологического болевого синдрома статистически значимо влияет наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам.

По данным термального количественного сенсорного тестирования установлено, что наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* влияет на развитие температурной гипералгезии и эффективность условной модуляции боли, что позволяет на ранних этапах выявить группу риска формирования хронической боли.

В восьмой главе изложена организация лечения пациентов с хронической болью в Республике Карелия. Внедрение регистра пациентов, страдающих как онкологической, так и неонкологической болью позволил получить информацию об эпидемиологических аспектах болевых синдромов, определить наиболее часто встречающиеся фенотипы боли, оценить результаты их лечения, а также безопасность, качество и эффективность использования медикаментозных и немедикаментозных методов облегчения боли.

Наглядно показано, что, опираясь на теоретические основы развития хронической боли, можно создать практическую систему оказания эффективной помощи пациентам, страдающим от хронического онкологического болевого синдрома. Эта система не только избавляет пациентов от страданий и улучшает качество их жизни. Создание групп (отделений) терапии боли в медицинской организации может быть осуществлено в рамках внутренних собственных структур без привлечения дополнительного финансирования. Эти официальные положения подтверждаются клиническими примерами, изложенными в данной главе.

Работа построена достаточно логично, написана хорошим литературным языком, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с имеющимися требованиями. Автореферат соответствует основным положениям диссертации и дает исчерпывающее представление о проведенном исследовании.

Принципиальных замечаний и вопросов по работе нет. Имеются единичные стилистические ошибки и опечатки, не снижающие ценность работы.

Вопросы:

1. Каковы ограничения метода анальгезии-ноцицепции?
2. Какие факторы риска формирования хронической боли у пациентов перенесших критическое состояние являются наиболее значимыми?

Заключение. Диссертация Спасовой Арины Павловны «Болевой синдром в медицине критических состояний и онкологии», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12 – анестезиология и реаниматология, являющаяся научно-квалификационной работой и содержащая решение актуальной научной проблемы – исследование теоретических основ боли и практических путей борьбы с ней – выполнена.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Спасовой Арины Павловны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Министерства образования и науки РФ», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, с изменениями постановление Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 и от 28 августа 2017 г. № 1024,

предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Спасова Арина Павловна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12 – анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
медицины катастроф, федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Баялиева Айнагуль Жолдошевна

Подпись д.м.н., профессора Баялиевой А.Ж. заверяю:

Секретарь Ученого совета д.м.н., профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

«16» 03 2022 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Казанский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.
Казань, ул. Бутлерова, д.49. 8 (843) 236-06-52 <https://kazan-gmu.ru/>

rector@kazan-gmu.ru