

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Глуценко Владимира Анатольевича,

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. Диссертация Спасовой Арины Павловны посвящена решению актуальной проблемы не только для анестезиологии и реаниматологии, но для всей медицины в целом – улучшение помощи пациентам с болевым синдромом. В XXI веке болевые синдромы приобрели характер «тихой эпидемии», что явилось неизбежным следствием успехов медицины, предотвращающей смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний за счет возможности протезирования жизненно важных функций, удлинняющих среднюю продолжительность жизни, однако не решающих проблему боли. Болевые синдромы чаще, чем сами вызывающие их заболевания, являются причиной инвалидности, утраты работоспособности и снижения качества жизни. Следовательно, решение проблемы боли приобретает крайне важное социальное и экономическое значение. В настоящее время стратегия облегчения боли строится на анализе основных патофизиологических механизмов, что может улучшить результаты лечения. Основным препятствием на пути к лечению боли на основе механизмов является то, что механизм или паттерн 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.

А.П. Спасова в своей диссертации определила актуальные задачи по определению сенсорного фенотипа у наиболее сложной категории пациентов – пациентов находящихся и перенесших критическое состояние, находящихся на программном гемодиализе и страдающих онкологической патологией. Достоверной информации о частоте, причинах, особенностях течения и сенсорных фенотипах боли у данной категории пациентов практически нет. Кроме того, понимание роли генетики 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*.

Необходимость помощи пациентам с болевыми синдромами требует 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.

Научно доказано, что использование шкалы диагностики боли у пациента в критическом состоянии позволяет диагностировать болевой синдром у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких. Впервые установлено, что статические и динамические параметры температурного количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, имеют прогностическую ценность как предикторы развития хронической боли. Впервые определены сенсорные фенотипы боли и факторы риска их формирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Научно обосновано, что проведение длительной ИВЛ сопряжено с поражением крупных суставов конечностей. Убедительно доказано, что комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной электронейромиографии, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют верифицировать полинейромиопатию у пациентов в критическом состоянии. Впервые установлено, что развитию диализной полиневропатии способствуют гиперфосфатемия и гиперплазия паращитовидных желез. Результаты исследования доказывают, что полиморфизмы гена *COMT* позволяют прогнозировать степень интенсивности и риск 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.

Установлено, что тревожность и болевой синдром являются наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время и после пребывания в ОРИТ. При использовании шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии увеличивается частота выявления эпизодов боли и, в среднем в 2,5 раза, применение наркотических анальгетиков. При длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием у пациентов развивается полинейромиопатия, клинически проявляющаяся 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 пациентов для определения стратегий облегчения боли.

Первая глава диссертации посвящена аналитическому обзору литературы, из которого ясно, что, несмотря на серьёзность темы, разработка проблем, связанных с

диагностикой и стратегией облегчения боли нашей стране проведена недостаточно глубоко. Появление в России организаций «Общество по изучению боли», «Ассоциации интервенционного лечения боли» способствовало активизации этого процесса. Объективности изучения боли способствует активное внедрение в клиническую практику инструментальных методов оценки боли: индекса анальгезии-ноцицепции и количественного сенсорного тестирования, с определением статических и динамических параметров, определяющих базовое состояние ноцицептивной системы и возможности эндогенной модуляции боли. Однако отечественных публикаций, особенно по использованию количественного сенсорного тестирования для определения сенсорного фенотипа 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 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. 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. Длительность искусственной вентиляции легких и постельного режима способствуют изменениям в поперечнополосатых мышцах конечностей и крупных суставах.

Четвёртая глава посвящена исследованию факторов риска и особенностей хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние. Показано, что

хронический болевой синдром формируется у более чем половины пациентов, перенесших критическое состояние и сопровождается клинически значимой тревогой и депрессией. На формирование хронического болевого синдрома оказывают влияние наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких, пребывание в ОРИТ и уровень С-реактивного белка. Интенсивность хронической боли не зависела от возраста, а зависела от длительности искусственной вентиляции легких. Большая интенсивность боли сопровождалась выраженным нейропатическим компонентом.

В пятой главе автор анализирует данные, полученные методом термального количественного сенсорного тестирования. Убедительно показано формирование сенсорных фенотипов, отражающих степень поражения мелких волокон и нарушения эндогенной модуляции боли у пациентов, перенесших критическое состояние. Эти изменения зависят от длительности ИВЛ, времени пребывания в ОРИТ, оценки по шкале SOFA. Включение параметров термального количественного сенсорного тестирования в регрессионный анализ позволило разработать формулы, прогнозирующие риск развития хронической боли через 6 месяцев после перенесенного критического состояния.

Шестая глава посвящена исследованию диализной полиневропатии 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. Доказано, что к факторам, способствующим развитию диализной полиневропатии, стаж гемодиализа, относятся гиперфосфатемия, гиперплазия паращитовидных желез на фоне вторичного гиперпаратиреоза, коррекция которых может способствовать снижению выраженности болевого синдрома. Фактически у всех исследованных пациентов были обнаружены изменения термальных порогов обнаружения и боли, причём изменения коррелировали со степенью нарушения обмена фосфора. 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 крампи во время гемодиализа. Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полиневропатии – потенциально модифицируемые.

В седьмой главе излагаются самые слабо разработанные в отечественной литературе данные о влиянии полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы (*COMT*) на формирование болевого синдрома и эффективность анальгезии у онкологических

пациентов. Доказано, что уровень тревоги у пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель по всем изучаемым полиморфизмам выше по сравнению с диким вариантом генотипа, и соответствовал клинически значимому уровню тревожности. По мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивается интенсивность хронического болевого синдрома, возрастает вклад аффективного компонента боли. Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам статистически значимо влияет на дозы наркотических анальгетиков как в периоперационном периоде, так и дозу морфина, необходимую пациентам с хроническим онкологическим синдромом для облегчения боли.

В восьмой главе изложена организация лечения пациентов с хронической болью в Республике Карелия. 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.

В тексте диссертационного исследования и автореферате Спасовой А.П. имеются единичные орфографические ошибки и неудачные стилистические обороты, которые не вызвали принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку работы. Однако в процессе рецензирования диссертационного исследования возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер:

1. Чем объяснялся выбор однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в исследовании?
2. Какое значение для пациентов с онкологическим болевым синдромом имеет оценка условной модуляции боли?

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, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема повышения эффективности лечения болевого синдрома в медицине критических состояний и онкологии. Проведённое исследование фундаментальных теоретических основ хронической боли позволило экстраполировать полученные результаты на практическое их использование.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Спасовой Арины Павловны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями постановления 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

заведующий научным отделением анестезиологии,

реаниматологии и алгологии

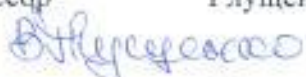
федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Глуценко Владимир Анатольевич



Подпись доктора медицинских наук, профессора Глуценко В.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова» Минздрава России

д.м.н. А.О. Иванцов



18.04.2022

Адрес: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Тел: +7(812)4399555, E.mail: oncl@rion.spb.ru