

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Любошевского Павла Александровича
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.

В облегчении болевого синдрома любого генеза краеугольным камнем является диагностика ведущего патофизиологического механизма его формирования. В ходе экспериментальных исследований было определено несколько механизмов боли, однако в клинической практике задействованные механизмы, вероятно, отличаются от пациента к пациенту. Основным препятствием на пути к целенаправленному лечению боли на основе ее ведущих механизмов является то, что не всегда легко их определить у конкретного пациента. Один из возможных методов выявления механизмов формирования боли – это определение сенсорного фенотипа пациентов на основе их болевых симптомов, сенсорных признаков и данных количественного сенсорного тестирования.

Сопутствующая патология серьезным образом влияет на возможности лечения болевого синдрома, требуя учета соотношения риск/польза. Поэтому особую значимость определение сенсорного фенотипа представляет для пациентов с выраженной коморбидностью, количество которых неизбежно растет вследствие успехов современной медицины в протезировании жизненно важных функций и увеличения выживаемости больных в критическом состоянии. Следовательно, не вызывает сомнений, что 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.

В медицинской литературе данные о частоте, причинах, факторах риска и сенсорных фенотипах боли у изученной в диссертационной работе группы пациентов представлены очень скудно, что определяет настоятельную необходимость их изучения. Противоречивая информация о роли однонуклеотидных полиморфизмов гена катехол-о-метилтрансферазы (*COMT*) – ведущего гена, определяющего модуляцию ноцицептивного сигнала – обуслов-

ливают актуальность изучения влияния точечных мутаций на различия в пороге боли, толерантности, восприимчивости к хронической боли, объяснения межличностных вариаций эффективности анальгезии.

Особую значимость проведенному исследованию придает поиск организационных решений и разработка приемлемой модели организации противоболевой помощи в рамках существующих нормативных документов и системы здравоохранения.

С учетом вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования Спасовой А.П. не вызывает сомнений, выбранное направление научной работы предполагает решение одной из приоритетных проблем 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 и у пациентов, перенесших критическое состояние. Для оценки интенсивности боли у пациентов в критическом состоянии валидизирована и внедрена в клиническую практику шкала диагностики боли, а также индекс анальгезии-ноцицепции. Впервые у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких, для верификации полинейромиопатии использованы показатели амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной электронейромиографии. 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. Убедительно доказано, что развитию диализной полинейропатии способствуют гиперфосфатемия и гиперплазия паращитовидных желез. Установлено, 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.

Полученные данные о факторах риска, стадийности формирования, сенсорных фенотипах и клинических проявлениях хронической боли у пациентов, перенесших критиче-

ское состояние в значительной степени уточняют и дополняют имеющиеся сведения. У пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе, выделены сенсорные фенотипы интенсивного болевого синдрома и прослежена их связь с минерально-костными нарушениями, которые являются потенциально модифицируемыми факторами риска развития боли. Доказано влияние мутации в экзоне rs4680 гена *COMT* на ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный механизмы формирования как острой, так и хронической боли у онкологических больных.

Наиболее частыми симптомами у пациентов во время и после пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются тревожность и болевой синдром. Шкала оценки боли у пациентов в критическом состоянии увеличивает выявление эпизодов боли и позволяет оптимизировать назначение анальгетиков. На этапность развития полинейромиопатии влияет длительность критического состояния. Установлено, что полиморфизмы гена *COMT* влияют на динамические и статические показатели термального количественного сенсорного тестирования, а также на потребность в наркотических анальгетиках, как при облегчении острой, так и при облегчении хронической боли у онкологического пациента.

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 результатов диссертационных работ, (их которых 4 входят в библиографическую базу Scopus), а также 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 обосновывает актуальность концепции сенсорного фенотипа в формировании стратегий облегчения боли.

Первая глава посвящена всестороннему анализу литературы по проблемам классификации, эпидемиологии, факторах риска развития болевого синдрома. Особое внимание в обзоре уделено анализу новых методов объективизации болевого синдрома, включая оценку специфических сенсорных модальностей с помощью количественного сенсорного тестирования, так как отечественных публикаций, особенно по использованию статических

и динамических показателей количественного сенсорного тестирования для определения сенсорного фенотипа у изучаемых в исследовании пациентов нет. Отдельный раздел первой главы отведен оценке роли полиморфизма гена *COMT* в формировании болевого ощущения, в том числе и у онкологических больных.

Во второй главе представлена общая характеристика полной выборки из 1431 пациента 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 результатам исследования пациентов, находившихся в критическом состоянии. С помощью объективных методов исследования доказано, что пациенты, находящиеся в отделениях анестезиологии и реанимации испытывают боль и тревогу во время всего комплекса интенсивной терапии, и любые лечебные манипуляции или действия по уходу за пациентом способствуют их усугублению. Использование шкалы оценки боли при критическом состоянии предоставляет реальную возможность динамического мониторинга боли для своевременного выявления болевого синдрома и оптимизации назначения анальгетиков в ОРИТ. Установлено, что индекс анальгезии-ноцицепции эффективен в обнаружении боли у пациентов, находящихся на ИВЛ, являясь простым и неинвазивным методом. Результаты исследования доказывают, что комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной электромиографии (иЭМГ), а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют выявить полинейромиопатию у пациентов в критическом состоянии. В изменении параметров иЭМГ у больных в критическом состоянии четко прослежена динамика и определена этапность формирования нейропатического и миопатического компонента, зависящая от длительности течения критического состояния.

Факторам риска и особенностям хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, посвящена четвертая глава диссертационной работы. Хроническая боль развивается не менее чем у половины пациентов, перенесших критическое состояние, а тревога и депрессия являются отягощающими факторами, влияющими на формирование боли. Статистически значимыми факторами риска развития хронической боли оказались наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких и пребывания в ОРИТ, а также уровень С-реактивного белка. Прослежена связь между длительностью ИВЛ

и поражением крупных суставов: чем дольше пациенту проводится респираторная поддержка, тем выше число вовлеченных в болевой синдром суставов. Оказалось, что интенсивность хронической боли не зависит от возраста, но зависит от длительности искусственной вентиляции легких. Высокая интенсивность боли сопровождалась выраженным нейропатическим компонентом.

Пятая глава посвящена анализу статических и динамических показателей термального количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Убедительно показано, что тяжесть и длительность критического состояния влияют на степень поражения мелких волокон и нарушение эндогенной модуляции боли, формируя определенные сенсорные фенотипы. Регрессионный анализ параметров термального количественного сенсорного тестирования позволил разработать формулы, прогнозирующие риск развития хронической боли через 6 месяцев после перенесенного критического состояния.

Результаты исследования диализной полинейропатии и синдрома крампи у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе, описаны в шестой главе. Доказано, что боль является частым страданием у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Гиперфосфатемия, стаж гемодиализа, гиперплазия паращитовидных желез на фоне вторичного гиперпаратиреоза относятся к факторам риска, способствующим развитию диализной полинейропатии. У всех исследованных пациентов были установлены изменения термальных порогов обнаружения и боли, причём изменения коррелировали со степенью нарушения обмена фосфора, что подтверждается статистически значимым изменением уровня фосфотонинов. Было установлено, что больший стаж диализного лечения приводил к более выраженным изменениям температурной чувствительности, формируя деафферентационный тип ноцицептора. Частота развития синдрома крампи во время гемодиализа была связана с выраженной гипергидратацией и междиализной прибавкой массы тела, коррекция которой является простым и эффективным немедикаментозным средством профилактики очень болезненных ощущений во время процедуры.

В седьмой главе проведен анализ результатов влияния полиморфизма гена *COMT* на формирование болевого синдрома и эффективность анальгезии наркотическими анальгетиками у онкологических пациентов. Доказано, что присутствие генотипа, содержащего мутантный аллель по всем изучаемым полиморфизмам, значительно повышает уровень тревоги у пациентов по сравнению с диким вариантом генотипа, соответствуя 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. Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам оказывает влияние на дозы наркотических анальгетиков для облегчения боли как в периоперационном периоде, так и на потребность в морфине для купирования хронического онкологического болевого синдрома. Миссенс-мутация в локусе rs4680 экзона гена COMT влияет на развитие температурной гиперальгезии и эффективность условной модуляции боли, что позволяет с помощью термального количественного сенсорного тестирования на ранних этапах выявить группу риска формирования хронической боли

В восьмой главе изложена организация лечения пациентов с хронической болью в Республике Карелия. Установлено, что учёт пациентов, страдающих как онкологической, так и неонкологической болью с помощью предложенного регистра, 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. На большом клиническом материале показано, что создание групп (отделений) терапии боли в медицинской организации может быть осуществлено в рамках внутренних собственных структур без привлечения дополнительного финансирования.

Работа построена достаточно логично, написана хорошим литературным языком, выводы и практические рекомендации 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 по работе нет. Имеются единичные стилистические ошибки и опечатки, не снижающие ценность работы.

Вопросы:

1. Как влияют статические и динамические параметры количественного сенсорного тестирования на выбор методов облегчения боли?
2. Каким образом продолжительность респираторной поддержки может быть связана с болевым синдромом, в частности с формированием боли в суставах?

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 исследования теоретических основ боли и практических путей борьбы с нею, выполнена.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа 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 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024 и от 01.10.2018г. № 1168), 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 кафедрой
анестезиологии и реаниматологии
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Любошевский Павел Александрович

«15» апреля 2022г.

Подпись доцента П.А.Любошевского ЗАВЕРЯЮ:

Секретарь ученого совета



Т.Ф.Горохова

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел.: (4852)30-56-41; (4852)72-91-42, e-mail: rector@ysmu.ru