

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

«Северный государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерства

здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Горбатова Л.Н.

15.03.2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Спасовой А.П.

«Болевой синдром в медицине критических состояний и онкологии»,

представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 3.1.12 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы

Успехи медицины, предотвращающей смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний за счет возможности протезирования жизненно важных функций, удлиняющих среднюю продолжительность жизни, привели к тому, что болевые синдромы чаще, чем сами вызывающие их заболевания, стали причиной инвалидности, утраты работоспособности и снижения качества жизни. Следовательно, решение проблемы боли приобретает крайне важное социальное и экономическое значение.

Систематический анализ подходов к облегчению боли показал, что лишь у менее 50% пациентов достигается снижение интенсивности боли. Глубоко личная природа боли делает затруднительным её описание и тем более количественную оценку. Очевидно, что в реальной клинической практике бывает довольно трудно четко выделить у конкретного пациента патофизиологические механизмы развития болевого синдрома, так как в формировании боли принимают участие различные механизмы. Особую сложность в диагностике представляет нейропатический механизм, недооценка которого сводит к нулю все попытки подобрать эффективную схему облегчения боли.

Одним из возможных подходов в определении механизмов формирования боли является определение сенсорного фенотипа пациента на основе его болевых симптомов, сенсорных признаков и показателей количественного сенсорного тестирования (КСТ). Такой подход особенно актуален для пациентов со сложными болевыми синдромами и выраженной коморбидностью, например, для пациентов, получающих пожизненное

ОГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 453 от 22.03.2022 г.

замещение жизненно важной функции с помощью программного гемодиализа, пациентов, переживших критическое состояние, онкологических больных.

В мировой медицинской литературе опубликованы единичные исследования, где целенаправленно изучались распространенность и факторы риска хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние, а данные этих исследований противоречивы. В Российской Федерации исследований о распространенности хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, не проводилось, как и не изучалось влияние различных факторов риска, способствующих ее формированию у этой категории больных. Исследований о распространенности хронической боли у пациентов, находящихся на программном гемодиализе в России нет, неизвестны и основные сенсорные фенотипы боли у этой категории пациентов.

В механизмах формирования болевого ощущения важная роль отводится генетическим факторам, так как генетический фон влияет на интенсивность симптомов патологического состояния, эффективность и побочное действие анальгетиков. Это особенно значимо для онкологических больных, где болевой синдром может быть первым симптомом болезни и одним из самых распространенных симптомов при прогрессировании онкологического процесса. Поэтому эффективное облегчение боли является высоко приоритетной и достаточно сложной задачей в клинической практике на всех стадиях заболевания. Ген *COMT* кодирует фермент катехол-о-метилтрансферазу (КОМТ), который метаболизирует катехоламины, такие как дофамин, норадреналин и адреналин, участвующие в ноцицепции, формировании настроения, познания и ответе на стресс. Отечественных исследований по оценке влияния на развитие боли нескольких полиморфизмов гена *COMT* не проводилось вообще, а данные зарубежных исследований противоречивы. Таким образом, изучение механизмов формирования боли с помощью неинвазивной нейрофизиологической методики количественного сенсорного тестирования у пациентов, страдающих от интенсивного болевого синдрома и определение роли генетических факторов, в частности полиморфизмов гена *COMT*, в эффективности облегчения боли представляет большой научный и практический интерес.

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. Всё вышеизложенное даёт основание считать выполненное Спасовой А.П. диссертационное исследование актуальным, имеющим большую научную и практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень достоверности полученных автором результатов и научных положений определяется достаточным и репрезентативным объёмом выборки пациентов, использованием четких критериев включения и исключения, а также использованием адекватных поставленным в работе задачам методов статистической обработки полученных результатов. Сформулированные автором выводы и рекомендации чётко построены, обоснованы и в полной степени отвечают на поставленные в начале исследования задачи. Автором проведено корректное сопоставление собственных результатов с данными российской и зарубежной литературы по алгологии. Полученные данные наглядно представлены в табличном и графическом форматах, приведены интересные клинические случаи.

В положениях, выносимых на защиту, автору удалось убедительно доказать целесообразность использования индекса анальгезии-ноцицепции и шкалы оценки боли у пациентов без сознания в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что позволяет объективизировать болевой синдром. Показано, что наличие боли до госпитализации, длительность ИВЛ и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), уровень С-реактивного белка и наличие плеврального дренажа являются значимыми факторами риска развития хронической боли; поражение крупных суставов конечностей у пациентов в ОРИТ напрямую сопряжено с длительностью ИВЛ. Диссертантом аргументировано, что полинейромиопатия и болевой синдром развиваются при пребывании пациентов в ОРИТ более двух недель, формируя сначала «раздраженный», а затем «деафферентационный» фенотип ноцицептора. Установлено, что изменения в ноцицептивной системе, выявленные при анализе сенсорных характеристик статического и динамического термального количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, позволяют выявить сенсорный фенотип боли. При помощи разработанных автором формул, используя параметры статического и динамического количественного термального сенсорного тестирования, можно прогнозировать вероятность развития хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние.

Доказано, что стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония во время диализа, гиперфосфатемия являются факторами риска синдрома крампи, острого болевого синдрома, развивающегося во время процедуры гемодиализа. Стаж гемодиализа, пол, гиперфосфатемия, уровень фактора роста фибробластов 23 служат факторами риска

диализной полинейропатии, где стаж гемодиализа и степень минерально-костных нарушений определяют сенсорный фенотип хронического болевого синдрома.

В работе приведены доказательства влияния гаплотипов гена *COMT* на интенсивность боли и потребление наркотических анальгетиков в периоперационном периоде. Убедительно показано, что мутантный аллель rs4680 гена *COMT* значимо влияет на сенсорные и аффективные характеристики хронической боли, выраженность нейропатического компонента боли и параметры температурного количественного сенсорного тестирования.

На анализе большого объема фактического материала автором разработан и апробирован комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации и оказания противоболевой помощи, что способствует улучшению качества терапии хронической боли в Республике Карелия. Благодаря качественной статистической обработке полученных данных и наглядному представлению результатов работы в тексте диссертации, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Значимость полученных автором результатов для развития медицинской науки и практики

Рецензируемая работа, прежде всего, значима для практической деятельности благодаря разработке и внедрению комплексной диагностики болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии и онкологических больных путем использования электрофизиологических и генетических методов, разработке и внедрению организационных решений.

Соискатель убедительно доказала, что использование шкалы диагностики боли у пациента в критическом состоянии (CROT) позволяет диагностировать болевой синдром у пациентов в ОРИТ, находящихся на ИВЛ, и оптимизировать ведение анальгетиков. Впервые научно обосновано и 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 определены сенсорные фенотипы и факторы риска их формирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Научно обосновано, что проведение длительной ИВЛ сопряжено с поражением крупных суставов конечностей. Изучение болевого синдрома у пациентов на программном гемодиализе доказало, что гиперфосфатемия является значимым фактором риска развития и диализной

полинейропатии и синдрома крампи. Научно доказано, что полиморфизмы гена *COMT* позволяют прогнозировать степень интенсивности боли, потребность в наркотических анальгетиках 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.

Содержание работы, её завершённость и оформление

Диссертация 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 обоснована актуальность проблемы, чётко сформулированы цель, задачи исследования и основные положения, выносимые на защиту. Определены научная новизна и практическая значимость работы, реализация полученных результатов.

В обзоре литературы автор достаточно широко отразила современные представления об эпидемиологии, классификации, современных методах оценки интенсивности и качественных характеристик боли, особенности оценки боли у определенных групп пациентов. Диссертантом проведен анализ литературы по использованию электрофизиологических методов верификации болевого синдрома, а также выполнен критический анализ литературы по оценке влияния мутаций гена *COMT* на формирование боли и эффективность анальгетиков.

Во второй главе изложена методологическая часть диссертации. Представлена клиническая характеристика пациентов и обозначены критерии включения и исключения. Детально описаны средства и методы, которые использованы в работе, а также указаны методы статистической обработки полученных результатов.

Третья, четвёртая, пятая, шестая, седьмая и восьмая главы посвящены подробному описанию полученных в ходе исследования результатов. Доказательно показаны преимущества комплексной оценки боли с помощью шкалы СРОТ и индекса-анальгезии-ноцицепции у пациентов в критическом состоянии без сознания и на ИВЛ, что увеличивает частоту выявления боли и оптимизирует применение наркотических анальгетиков. С помощью интерференционной электронейромиографии доказана

этапность формирования нейропатии и миопатии на фоне критического состояния, что подтверждено данными полученными при выполнении статического и динамического термального количественного сенсорного тестирования. Термальное количественное сенсорное тестирование верифицирует изменения в ноцицептивной системе у пациентов, перенесших критическое состояние, помогая определить направление изменений, четко выявить нейропатический механизм боли и оценить состояние эндогенных систем её контроля путем определения условной модуляции боли. При изучении боли у пациентов, перенесших критическое состояние, на большом фактическом материале выявлены значимые факторы риска развития хронического болевого синдрома.

Изучение особенностей болевого синдрома у группы пациентов на программном гемодиализе позволило установить основные факторы риска болевого синдрома, такие как стаж гемодиализа, пол, наличие сахарного диабета, гиперфосфатемия и сопутствующие ей нарушения минерально-костного обмена, коррекция которых способствует снижению выраженности болевого синдрома.

Определение полиморфизмов гена *COMT* на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией позволяет прогнозировать степень интенсивности и риск формирования хронической боли. Полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли.

В заключительной главе описан комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации лечения хронической боли, включающий создание групп (отделений) лечения болевых синдромов в стационаре, двухуровневую систему маршрутизации пациентов, выездную бригаду для оказания помощи на дому, регистры пациентов с хронической болью, реализация которых привела к улучшению качества противоболевой медицинской помощи в Республике Карелия.

Заключение является обобщением проведённого диссертационного исследования. Выводы достаточно аргументированы, вытекают из полученных результатов и отражают поставленные задачи, а их статистическая обработка позволяет автору, соблюдая правила доказательной медицины, определить практические рекомендации.

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, автором издано четыре монографии. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на достаточном количестве российских и международных конференций и форумов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в научном и учебно-педагогическом процессе на кафедрах анестезиологии и интенсивной терапии медицинских университетов и академий, в также в практической работе врачей отделений анестезиологии и реанимации лечебно-профилактических учреждений РФ.

К моменту защиты диссертации ее основные результаты внедрены в работу ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи Петрозаводска». Материалы работы используются в лекциях и практических занятиях, проводимых со студентами педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, а также врачами, проходящими специализацию по программе повышения квалификации.

В дальнейшем полученные результаты и выводы исследования должны послужить основанием для их широкого внедрения в ведении пациентов с болевыми синдромами различного генеза в лечебных учреждениях РФ.

Замечания к работе

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

Вопросы:

1. Каким образом изученные однонуклеотидные полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребление и эффективность наркотических анальгетиков?
2. В чем суть концепции определения сенсорного фенотипа?

Заключение. Диссертационная работа 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, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, посвящённой решению актуальной проблемы для современной анестезиологии и интенсивной терапии – совершенствованию подходов к диагностике болевого синдрома. Разработанные практические рекомендации позволяют улучшить качество оказания помощи, пациентам, страдающим болевым синдромом.

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.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №3 от 14 марта 2022 г.).

Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ
д.м.н., профессор


Киров М.Ю.

163000, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51,
телефон: (8182) 28-57-91, факс: (8182) 28-65-95
E-mail: nordnauka@yandex.ru

