

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)  
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь 355017  
Тел. (8-865-2) 35-23-31. Факс (8652) 35-49-92  
E-mail: [postmaster@stgmu.ru](mailto:postmaster@stgmu.ru)  
<http://www.stgmu.ru>

15.04.2021 № 08/4-4-735-02/6-3  
На № \_\_\_\_\_

## Отзыв

### Официального оппонента

на диссертацию Калоевой Светланы Константиновны на тему:  
«Опиодсберегающие технологии у наркозависимых пациентов»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

### Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование посвящено актуальной теме оказания  
медицинской и анестезиологической помощи пациентам с  
наркозависимостью, поскольку количество таких пациентов неуклонно  
возрастает, а точные рекомендации по оказанию анестезиологического  
пособия отсутствуют.

Основной сложностью анестезии является, как известно, «опиоидный  
парадокс», связанный с активацией «ноцицепторных» рецепторов и  
высвобождением динорфина, а также с формированием стойкого  
послеоперационного болевого синдрома. При этом нередко развиваются и  
послеоперационные осложнения, которые сопровождаются как печеночной  
недостаточностью, так и другой серьезной патологией (хронический



системный воспалительный ответ, «наркозависимый сепсис»). Кроме того, у таких пациентов нередко возникают проблемы, связанные с использованием анестетиков, которые включают: переносимость лекарств; перекрестную толерантность к другим препаратам, используемым в анестезиологической терапии; наличие тяжелых хронических заболеваний, связанных с жизненно важными органами и системами (сердце, почки, печень), системные нарушения, связанные с серьезными заболеваниями (СПИД, остеомиелит, анемия, миопатия, заболевания психической и нервной системы) (Evanets NN et al., 2008; Gustein H., Akil H., 2010; Kuchkowski K., 2003). Основная проблема в обеспечении анестезии пациентам с опиоидной зависимостью - обеспечение адекватными анальгетиками. Литературных источников по этой теме, особенно национальных, недостаточно. Даже в Национальном руководстве по анестетикам (2011) недостаточно информации, чтобы избавить пациентов от опиоидной зависимости. В настоящее время не существует точного графика дозирования наркотических анальгетиков, и ретроспективная оценка показала, что интраоперационные дозы сильно различаются (Bryson E.O., Frost E.A.M., 2012). Как известно, у пациентов с опиоидной зависимостью поражаются все органы и функциональные системы, но в основном страдает печень. Быстрое развитие дисфункции гепатоцитов объясняется дополнительным наличием гепатита С, ВИЧ-инфекции и хронического угнетения функции печени под влиянием большой концентрации токсинов (Левелич В.В., Веницкая А.Г., 2019). Наличие дисфункции гепатоцитов требует соответствующей коррекции доз анальгетиков, однако конкретный режим дозирования препаратов у таких пациентов не отработан. Все вышеперечисленные данные указывают на актуальность избранной темы диссертационного исследования, а также вероятную целесообразность использования средств защиты печени, которые могут одновременно влиять на функциональную активность рецепторов-холинергических и  $\mu$ -опиоидных рецепторов для высвобождения блокирующего эффекта. Согласно литературным данным, предпочтительным



препаратом может быть янтарная кислота. Это вещество оказывает аналогичное действие на рецепторы инсулина, причем не только очевидное гепатопротекторное действие при вирусном поражении печени, но также может помочь разблокировать инсулиновые рецепторы, что существенно при использовании у пациентов с диабетом, поскольку увеличивает эффективность лечения при инсулиновой терапии. Кроме того, на модели септического шока у крыс было показано, что уровни цитохрома P450 повышались под влиянием препаратов цитиновой кислоты [Prote A. Et al., 2007], что также может сыграть роль в восстановлении чувствительности рецепторов и к анестезиологическим препаратам. Все вышесказанное диктует острую необходимость в оптимизации и повышении качества анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов, что и явилось основной целью данного исследования.

#### **Степень обоснованности научных положений выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа на 164 страницах текста, состоит из введения, аналитического обзора доступной научной литературы по теме исследования, главы, посвященной материалам и методам, отдельная глава посвящена результатам собственных исследований, четко описаны выводы, практические рекомендации. Источники литературы в полной мере описывают изучаемую проблему, в списке представлено 160 работ, из них 92 отечественных и 68 зарубежных авторов.

Работа написана хорошим литературным языком, заключения и выводы логично вытекают из полученных результатов и анализируемых данных. Диссертационное исследование богато иллюстрировано – 36 таблиц и 11 рисунков улучшают восприятие и облегчают анализ материала.

Благодаря тщательно проведенному статистическому анализу все положения, выносимые автором на защиту, четко аргументированы и являются полностью обоснованными.



Так, в ходе проведенного исследования было доказано, что компоненты анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов оказывают неодинаковое гепатотоксичное воздействие на печень этих больных. Кроме того, была доказана взаимосвязь между степенью повреждения печени и уровнем гамма-глутамилтранспептидазы при токсическом поражении печени. Также автором было установлено, что гепатопротективной основой при проведении анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов могут служить препараты янтарной кислоты и тиотриазолин, однако последний не обладает способностью восстановить чувствительность рецепторов у опиоидзависимых пациентов к наркотическим препаратам.

Практическую значимость работы подтверждает разработка четких рекомендаций по использованию различных средств для проведения общей анестезии у наркозависимых пациентов в зависимости от степени токсического повреждения печени. Так, получила подтверждение гипотеза о наименьшем токсическом влиянии на печень ингаляционной анестезии десфлураном, что следует учитывать при планировании анестезиологического пособия у данной группы пациентов. Кроме того, предварительное определение фермента гамма-глутамилтранспептидазы в крови пациентов, которым предстоит проведение анестезиологического пособия, позволяет прогнозировать количество необходимых для адекватного обезболивания опиоидных препаратов как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде. Также было доказано, что применение современных гепатопротекторов не изменяет потребность в опиатах, однако существенно снижает токсичность анестезиологических препаратов и их негативное влияние на функции печени.

Новизну проведенного исследования подтверждает тот факт, что впервые глубоко и всесторонне проведен анализ гепатотоксичного действия анестезиологических препаратов у наркозависимых пациентов. При этом наименьшей токсичностью обладает десфлуран, промежуточное положение



имеет тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, а наибольшей гепатотоксичностью обладает ингаляционный анестетик севофлуран.

Прогностически важное значение для расчета количества наркотических анальгетиков в периоперационном периоде имеет определение в крови содержания фермента гамма-глутамилтранспептидазы, уровень которого прямо связан с функцией печени и значит и с нормальным функционированием опиатных рецепторов в организме.

Достоверность полученных результатов также не подвергается сомнению. Автором проведен глубокий анализ литературных данных, лично разработаны и апробированы методология и методика исследования, проведена обработка статистического материала. Примечателен тот факт, что работа является продолжением большого научного направления кафедр университета и имеет большое клиническое и научное значение для развития как анестезиологической, так и хирургической, травматологической науки в целом. По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 5 работ, имеется патент на изобретение, посвященный теме диссертационного исследования.

Научные положения диссертационной работы неоднократно доложены и обсуждены публично в ходе многочисленных научно-практических форумов в Российской Федерации, в том числе с международным участием.

Выводы и полученные результаты исследования соответствуют поставленной цели и полностью решают поставленные задачи.

Замечаний по оформлению и изложению диссертационного исследования нет.

#### **Вопросы:**

1. Почему Вами был выбран срок 44 часа для определения ближайшего послеоперационного периода?




2. Как Вы исключали гепатотоксичный компонент проводимой противотуберкулезной терапии у Ваших пациентов и его вклад в повреждение печени у исследуемых пациентов?

**Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней**

В целом диссертационное исследование Калоевой Светланы Константиновны на тему: «Опиодсберегающие технологии у наркозависимых пациентов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, соответствует критериям и требованиям, установленным п 2.1 Положения о присуждении ученых степеней в разделе требований, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Калоева Светлана Константиновна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России,

  
А.Н. Обедин

Ставропольский государственный медицинский университет

Адрес: Мира ,310 ,Ставрополь, Ставропольский край, Россия, 355017

Телефон+7 865 235 61 85

e-mail: [postmaster@stgmu.ru](mailto:postmaster@stgmu.ru)

Я, Обедин Александр Николаевич, даю согласие на обработку персональных данных

  
Подпись, М.П.

Подпись Обедина А.Н. заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России,  
профессор

  
  
Ю.В. Перушин