

*На правах рукописи*



**КУЧИНА**

**Светлана Николаевна**

**ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР  
ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ У  
РАНЕННЫХ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Щеголев Алексей Валерианович** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Симутис Ионас Стасио** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.

**Спасова Арина Павловна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины медицинского Института имени профессора А.П. Зильбера.

**Ведущая организация** – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области.

Защита диссертации состоится «17» ноября 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

В настоящее время во всем мире количество летальных исходов от травм оценивают более чем 5 млн человек в год (под ред. Парфенова В.Е., 2020). В структуре полученных повреждений травмы нижних конечностей составляют от 30 до 40%. Срок восстановления опорно-двигательных функций наступает через полгода-год. Четверть пациентов имеют признаки когнитивной дисфункции, тревоги, депрессивных расстройств, эмоциональной нестабильности, спонтанной агрессивности, панических атак по прошествии времени с момента получения травмы, особенно сильно это проявляется у лиц, которые были в условиях выполнения служебных задач (Караева Т.А. и др., 2023; Ressler K.J. et al., 2022).

Повышение качества жизни пациента после лечения – один из основных критериев качественного оказания медицинской помощи (Сухонос Ю.А. и др., 2024). На данный момент актуальна проблема протезирования крупных суставов у пациентов после полученной травмы. В некоторых случаях, ожидание протезирования конечностей затянато, а болевой синдром или внешние физические дефекты приносят психологический дискомфорт, пациент вынужден находиться в состоянии ожидания, моральном истощении, что в свою очередь снижает качество жизни (Щербина К.К. и др., 2019).

Само нахождение в зоне выполнения служебных задач, полученные ранения и травмы, лечение в стационаре, внешние физические дефекты в виде ампутированных конечностей, болевой синдром, возвращение к социальной жизни могут быть предпосылками для развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), в некоторых случаях оно настолько стойкое, что поддается лечению спустя годы после постановки диагноза (Васильева А.В. и др., 2022; Караева Т.А. и др., 2023).

На данном этапе развития медицины невозможно представить оказание хирургической помощи без анестезиологического обеспечения. Многими авторами доказано, что анестезия влияет на когнитивный статус человека (Овезов А.М. и др., 2021; Неймарк М.И. и др., 2023; S. Bhushan et al., 2022). N. Patel и соавт. (2015 год) провели систематический обзор 426 исследований и определили наиболее существенные факторы развития когнитивной дисфункции (КД) у пациентов: анестезия; критические изменения перфузионного давления; нарушения церебральной ауторегуляции; системные воспалительные реакции; гипотермия и согревание (Patel N. et al., 2015). При этом в большинстве случаев сравнивали группы, где было проведено лишь по одному оперативному вмешательству, максимум – два (Золотарева Л.С. и др., 2022; Hu D. et al., 2017; Flick R.P. et al., 2011).

Однако, в отечественной и зарубежной литературе нет сведений о том, что происходит с ментальным статусом у человека, если ему за короткий срок (порядка 1 месяца) было проведено более 5-10 анестезиологических обеспечений при многоэтапном хирургическом лечении. Таким образом, у раненного с тяжелой сочетанной травмой возникает несколько предпосылок для развития когнитивной дисфункции различной степени выраженности: нахождение в

условиях выполнения служебных задач; полученные ранения и тяжелая сочетанная травма; проведенные многократные анестезии и многократное хирургическое лечение за короткий промежуток времени; процесс реабилитации после травмы и лечения.

По современным данным, стресс, в том числе на фоне когнитивных изменений, приводит к молекулярно-генетическим нарушениям, в том числе повреждению ДНК в виде образования микроядер, общей хромосомной аберрации, появлению новых мутаций (Резник А.М., 2022; Lorenzo-López L. et al., 2022). Имеется ли влияние самой анестезии на генетический материал человека – дискуссия последних десятилетий. По одним источникам, выраженность повреждений ДНК зависит от вида и метода анестезии, в других – корреляции не выявлено (Braz M.G. et al., 2011; Xie Z. et al., 2006; Dong Y. et al., 2009; Lestari M.I. et al., 2023). Исследований, посвященных когнитивному дефициту у тяжело раненых после анестезий, в современных публикациях недостаточно для понимания проблемы.

Улучшение результатов лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой и когнитивной дисфункцией достигается путем индивидуализированного подхода к выбору метода анестезии в зависимости от исходно полученных данных, что впоследствии отражается на качестве жизни пациента.

### **Степень разработанности темы**

Изучение влияния отдельных методов анестезии на высшую нервную деятельность (ВНД) было проведено рядом исследователей. Понимание причин, влияющих на развитие когнитивной дисфункции, позволяет в клинической практике подобрать конкретный метод анестезии для пациента с целью минимизации влияния анестетиков на функции ВНД, тем самым повышая безопасность и эффективность лечения.

При этом, влияние многократных анестезий на развитие или усугубление когнитивного дефицита практически не изучено. Имеются отдельные экспериментальные исследования на мышах и приматах, а также работы, посвященные особенностям анестезий у детей (Li Y. et al., 2021; Chen X. et al., 2022; Xiao A. et al., 2022; Liu M. et al., 2021; Liu X. et al., 2020; Niu Y. et al., 2022; Roque P.S. et al., 2023). Несмотря на рост в последние десятилетия количества публикаций, описывающих корреляцию между интеллектуально-эмоциональными расстройствами и предшествующей анестезии, на данный момент имеются противоречивые данные о влиянии анестезии на развитие когнитивной дисфункции (Rasmussen L.S. et al., 2003; Cheung K.Y. et al., 2023; O'Brien K. et al., 2023; Silbert B.S. et al., 2014). Пациентов с тяжелой травмой, как правило, исключали из исследований по различным причинам. Однако, данная когорта представляет собой интерес, так как сама по себе травма является фактором развития когнитивной дисфункции. В литературе отсутствуют единые рекомендации по использованию конкретного метода анестезии у пациентов с уже имеющимися нарушениями когнитивного статуса, а также при повторных анестезиях у таких лиц.

Оценку когнитивной функции в целом и ее отдельных компонентов осуществляют на основании нейропсихологического тестирования. В анестезиологии когнитивному статусу уделяют особое внимание. Однако, детальное изучение отдельных компонентов психического состояния не всегда представляется возможным выполнить по ряду причин. В связи с разнообразием тестов, на данный момент нет единого нейропсихологического тестирования, позволяющий всеобъемлюще оценить ВНД периоперационно.

Изучение влияния анестетиков на повреждение ДНК – актуальная тема исследований последних лет. Имеются данные о различных механизмах изменения белков (экспрессии и фосфорилировании), накоплении прямых и опосредованных повреждений, развития новых мутаций в результате воздействия анестетиков. В области анестезиологии и реаниматологии данные публикации малочисленны. Одна из революционных статей о влиянии анестетика на генетику была опубликована китайскими коллегами в 2023 году. Она посвящена изучению дозы пропофола при индукции анестезии и теломерами – концевыми участками ДНК, защищающими наследственный материал человека (Xu Y. et al., 2023). Исследований, в которых одновременно изучали пациентов с тяжелой сочетанной травмой, подверженных многократным анестезиям, и молекулярно-биологические маркеры на данный момент нет.

### **Цель исследования**

Повысить безопасность анестезии при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой за счет изучения динамики отдельных когнитивных функций и длины теломер лейкоцитов в периоперационном периоде.

### **Задачи исследования**

1. Создать пакет нейропсихологических тестов и изучить степень когнитивной функции, уровни тревоги и депрессии, психоэмоциональный статус у пациентов с тяжелой сочетанной травмой в периоперационном периоде.
2. Сравнить влияние многократных сочетанных и общих анестезий на частоту развития когнитивной дисфункции, тревоги, депрессии и изменений психоэмоционального статуса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.
3. Изучить влияние метода анестезии на изменение длины теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, как критерия исхода комплексного лечения пострадавших.

### **Научная новизна**

Впервые подобран пакет нейропсихологических тестов, позволяющий за минимально необходимое время оценить когнитивный статус и его компоненты у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Впервые у пациентов с ранениями и тяжелой сочетанной травмой проведен анализ при поступлении в стационар частоты когнитивной дисфункции, уровней тревоги и депрессии, изменений в психоэмоциональной сфере.

Получены новые данные об ассоциации метода анестезии и когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии при многократных операциях. Установлены ранее не описанные статистические различия выраженности когнитивных изменений, выявляющиеся ко 2 неделе лечения.

Впервые изучено влияние анестезии на длину теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Доказано, что через четыре недели после сочетанной анестезии имеет место укорочение длины теломер лейкоцитов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость заключается в формировании новых представлений об анестезии, в том числе при ее многократном использовании, у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

По результатам диссертационного исследования подобранный пакет нейропсихологических тестов показал эффективность и возможности применения данного тестирования у пациентов, которым планируют провести многократные оперативные вмешательства. Полученные данные показали необходимость включения в комплексное лечение пациентов с тяжелой сочетанной травмой нейропсихологического тестирования, по результатам которого можно рассмотреть целесообразность консультации психолога и/или психиатра с целью ранней диагностики и лечения психических расстройств у данной категории пациентов.

На основе полученных данных о влиянии многократных анестезий на частоту развития когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии, влиянии на психоэмоциональный фон, диссертационное исследование доказало преимущество использования сочетанной анестезии (регионарных методов анестезии с седацией пропофолом и с сохранением спонтанного дыхания) у пациентов с тяжелой сочетанной травмой при многократном хирургическом лечении по сравнению с проведением общей комбинированной анестезии.

Выявлена взаимосвязь между методом анестезии и конечной длиной теломер лейкоцитов. Доказано, что пациенты молодого возраста с тяжелой сочетанной травмой имеют нормальные значения длины теломер вне зависимости от тяжести травмы. Однако, в группе пациентов, которым проводили сочетанную анестезию, выявлено укорочение длины теломер лейкоцитов по сравнению с исходными данными, связанное, вероятно, с более выраженной экспрессией фермента теломеразы, которая регулирует длину теломер лейкоцитов.

### **Методология и методы исследования**

Последовательное применение методов научного познания легло в основу методологии исследования. Исследования в области когнитивной функции и молекулярно-генетических коррелятов легли в основу теоретической базы и формирования гипотезы. Гипотеза исследования состояла в том, что применение при многократных оперативных вмешательствах сочетанного метода анестезии в отличие от общей комбинированной анестезии, оказывает меньшее повреждающее действие на генетический аппарат человека и развитие когнитивной дисфункции у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Данная

гипотеза привела к постановке цели – повысить безопасность анестезии при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой за счет изучения динамики отдельных когнитивных функций и длины теломер лейкоцитов в периоперационном периоде. В соответствии с целью были определены задачи, разработан дизайн и протокол исследования. Дизайн исследования реализован в соответствии со стандартами доказательной медицины.

Диссертация включает в себя 2 проспективных когортных исследования. Всего обследовано 187 пациентов с тяжелой сочетанной травмой, которым выполняли различные операции на нижних конечностях. Всем пациентам проводили нейропсихологическое тестирование. Для участия в проспективном когортном исследовании с целью молекулярно-генетической диагностики был отобран 41 пациент из массива первого исследования, им выполнено двукратное взятие крови из периферической вены для определения длины теломер лейкоцитов. В ходе исследования использовали методы опроса, лабораторные методы исследования, в том числе молекулярно-генетические, статистическую обработку и анализ полученных данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При поступлении в многопрофильное учреждение у пациентов с тяжелой сочетанной травмой подобранный пакет нейропсихологических тестов позволил выявить когнитивную дисфункцию различной степени выраженности в 88,8% случаев, тревогу у 35,3% пациентов, депрессию у 19,2% пациентов.

2. Проведение сочетанной анестезии при многократных хирургических вмешательствах приводило к регрессу когнитивной дисфункции, нормализации уровней тревоги и депрессии, положительным изменениям психоэмоционального фона по сравнению с пациентами, которым проводили общую комбинированную анестезию.

3. Многократное использование сочетанной анестезии в виде проводниковых блокад с внутривенной седацией пропофолом у пациентов с тяжелой сочетанной травмой приводило к укорочению длины теломер лейкоцитов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Обоснованность и достоверность полученных результатов исследования обусловлены достаточным количеством наблюдений, адекватностью научных методов исследования и комплексной статистической обработкой. Все выводы, сделанные в ходе исследования, апробированы и проверены на практике.

Результаты диссертационного исследования были представлены на 645 заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2024), 652 заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2025), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2025).

По материалам диссертации опубликованы 3 печатные работы в российских изданиях, из них 2 работы были опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, все 2 в журналах, входящих в международную базу Scopus.

Получено удостоверение на рационализаторское предложение №15544/5 от 02.04.2024 г. «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий».

Результаты исследования, основные положения и практические рекомендации внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов клиники анестезиологии и реаниматологии кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, используются в учебном процессе с клиническими ординаторами и слушателями циклов усовершенствования врачей, в научной работе кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах планирования и подготовки диссертации, участвовал в лечении и нейропсихологическом тестировании всех пациентов на всех этапах. Автор самостоятельно сформировал базы данных, осуществил статистический анализ и интерпретировал полученные результаты.

### **Структура и объем работы**

В структуре диссертации выделены введение и четыре главы: «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты исследования» и «обсуждение результатов исследования». Представлены «заключение», «выводы» и «практические рекомендации», список литературы, который включает 114 источников, из них 19 источников являются отечественными, а 95 - работами зарубежных авторов. Текст диссертации изложен на 106 страницах, содержит 7 таблиц и 7 иллюстраций.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Диссертация выполнена на базе клиник военной анестезиологии и реаниматологии, военно-полевой хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в период с октября 2022 года по октябрь 2024 года после одобрения локальным этическим комитетом (протокол заседания №303 от 27 мая 2025 года).

Поставленные задачи были достигнуты в ходе двух проспективных когортных исследований: проспективное когортное исследование когнитивной функции, тревоги, депрессии и психоэмоционального статуса методом опроса, в

которое включено 187 человек, и проспективное когортное исследование влияния метода анестезии на длину теломер лейкоцитов, в которое отобраны 41 человек из массива первого исследования.

### **Характеристика проспективного когортного исследования когнитивной функции, тревоги, депрессии и психоэмоционального статуса методом опроса**

Исследование состояло из 4 этапов. На первом этапе произведены отбор пациентов, нейропсихологическое тестирование исходного статуса и рандомизация, на втором этапе выполнено тестирование через 2 недели после начала лечения, на 3 этапе – через 4 недели, на 4 этапе – через 4 месяца с момента начала лечения (через 3 месяца с момента выписки пациента из стационара и перевода на реабилитацию). Опрос на 2 и 3 этапах проводили через 24 часа после окончания операции.

Критерии включения: пациенты с тяжелой сочетанной травмой (ранения и/или травма нижних конечностей, непроникающие ранения живота/груди/таза/мягких тканей); анестезиологический риск по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) II-III класса; оценка тяжести повреждений по шкале Injury Severity Score (ISS) от 9 до 15 баллов (под ред. Парфенова В.Е., 2020).; требуемые оперативные вмешательства на нижних конечностях; возраст пациента от 18 до 44 лет; уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 15 баллов.

Критерия не включения: ранения и травмы головы, позвоночника; черепно-мозговые травмы, психические расстройства и/или нервно-мышечные заболевания в анамнезе; хронические заболевания, в том числе инфекционные (хронические вирусные гепатиты, ВИЧ, СПИД, сифилис), аллергические реакции на лекарственные препараты, используемые в анестезиологии (местные анестетики, пропофол, бензодиазепины, миорелаксанты, галогенсодержащие анестетики); наркомания и/или токсикомания, а также прием антипсихотических или психостимулирующих лекарственных препаратов.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов; развитие осложнений основного заболевания (полиорганная недостаточность, увеличение значения по шкале SOFA на 2 балла от исходного уровня; развитие тромбоэмболических осложнений; шока; сепсиса); угнетение сознания (по ШКГ менее 15 баллов); перевод пациента в другую медицинскую организацию.

Дизайн первого проспективного исследования представлен на рисунке 1.

Проведена рандомизация методом конвертов на 2 группы: в 1 группу были включены 94 пациента, которым впоследствии выполняли общую комбинированную анестезию с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ОКА), во вторую группу были включены 93 пациента, которым затем проводили сочетанную анестезию (РА – регионарные (проводниковые) методы анестезии с седацией пропофолом с сохранением спонтанного дыхания). После 1 этапа из дальнейшего исследования исключено 17 человек. Соответственно, на 2 этапе исследования в первой группе были получены данные 87 пациентов, во второй – 83. Между 2 и 3 этапами исключений пациентов не было. С 4 недели по

4 месяц исследования в связи с переводом на долечивание в другие медицинские организации суммарно выбыло 120 пациентов: с 99 пациентами связь была потеряна, 21 пациент отказался от дальнейшего участия. Всего на 4 этапе в проспективном когортном исследовании было проведено нейропсихологическое тестирование методом опроса в первой группе 27 пациентов, во второй – 23.

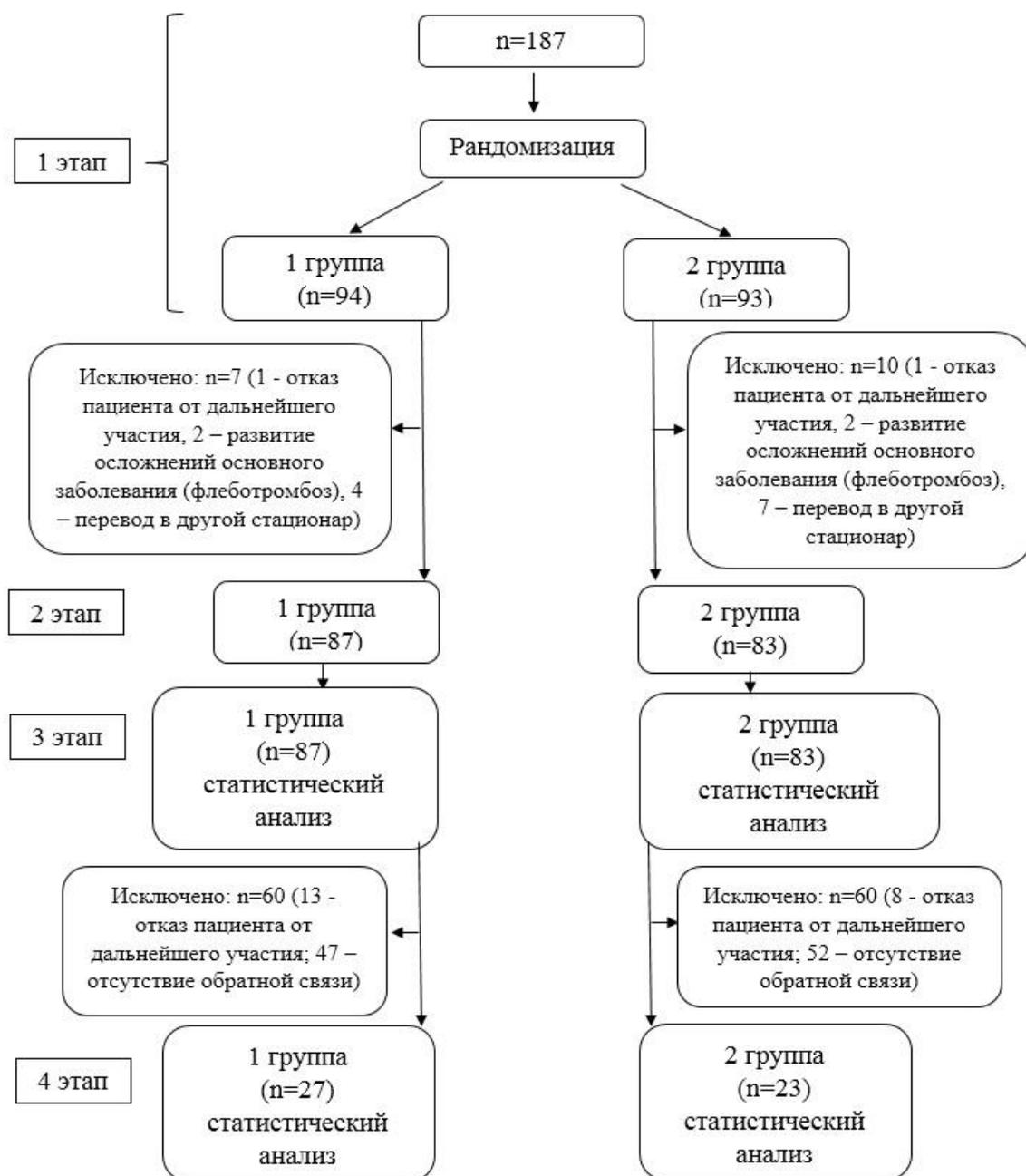


Рисунок 1 – Дизайн первого проспективного исследования

В связи с особенностью деятельности медицинской организации, в которой выполняли диссертационную работу, в исследование были включены только лица мужского пола от 18 до 44 лет – молодого возраста по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), существенно не отличающиеся при поступлении по весу, росту, наличию сопутствующей патологии, гемодинамическим показателям, лабораторным данным (уровню гемоглобина,

гематокрита, тромбоцитов, индексу напряжения кислорода в артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (индекс  $PaO_2/FiO_2$ ), билирубина и креатинина), а также по шкале анестезиологического риска ASA, шкале органной дисфункции SOFA, шкале тяжести повреждений ISS.

### **Оценка когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий**

Нейропсихологическое тестирование состоит из последовательного выполнения 5 заданий: тест 1 – опросник Mini-Mental State Examination, тест 2 и 3 – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), тест 4 – тест диспозиционного оптимизма (Life Orientation Test), тест 5 – модифицированный опросник самочувствия, активности, настроения (CAH).

Тесты 1, 2, 3 и 5 применяли многократно за время исследования, меняя порядок и формулировки внутри тестов с целью предотвращения привыкания и запоминания ответов у пациентов. Тест 4 применяли однократно в связи с характерологической особенностью изучаемого признака.

### **Методика комбинированной и сочетанной анестезий**

В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений всем пациентам в предоперационном периоде была назначена антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия, 4000 анти-Ха МЕ). Премедикация не была назначена ни одному из пациентов.

В группе ОКА индукцию в анестезию проводили 1% пропофолом в дозе 1,5-2,0 мг/кг, фентанил 3-5 мкг/кг. Миорелаксацию достигали путем введения рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг. Затем выполняли интубацию трахеи однопросветной трубкой. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном (минимальная альвеолярная концентрация = 2,0 – 2,5 Vol. %) и фентанилом, который вводили по 0,1 мг каждые 25-30 минут, при необходимости миоплегию достигали дополнительным введением рокурония бромида в дозе 0,15 мг/кг.

В группе сочетанной анестезии выполняли блокаду бедренного и седалищного нервов, для чего использовали 0,75% раствор ропивакаина в суммарной дозе  $200 \pm 25$  мг (максимальная доза 225 мг). Седацию осуществляли введением 1% раствора пропофола в дозе 4-12 мг/кг/ч. Всем пациентам в послеоперационном периоде был однократно назначен кетопрофен в дозе 100 мг.

### **Характеристика проспективного когортного исследования влияния метода анестезии на длину теломер лейкоцитов**

Исходя из расчета заданной статистической мощности 80% и ошибки  $\alpha$  5% (95% статистической значимости) исследуемая выборка должна составлять 30 человек. Дополнительно, на случай исключения из исследования по различным причинам или ошибки преаналитического и аналитического этапов лабораторной диагностики, было запланировано включение 15 пациентов. Всего из массива первого проспективного когортного исследования методом случайных чисел были отобраны 41 пациент, 18 пациентов из первой группы и 23 - второй.

Для определения длины теломер лейкоцитов брали образцы крови на 2 этапах исследования: 1 этап – при поступлении в стационар, 2 этап – через 4 недели лечения. Дизайн второго проспективного исследования представлен на рисунке 2.

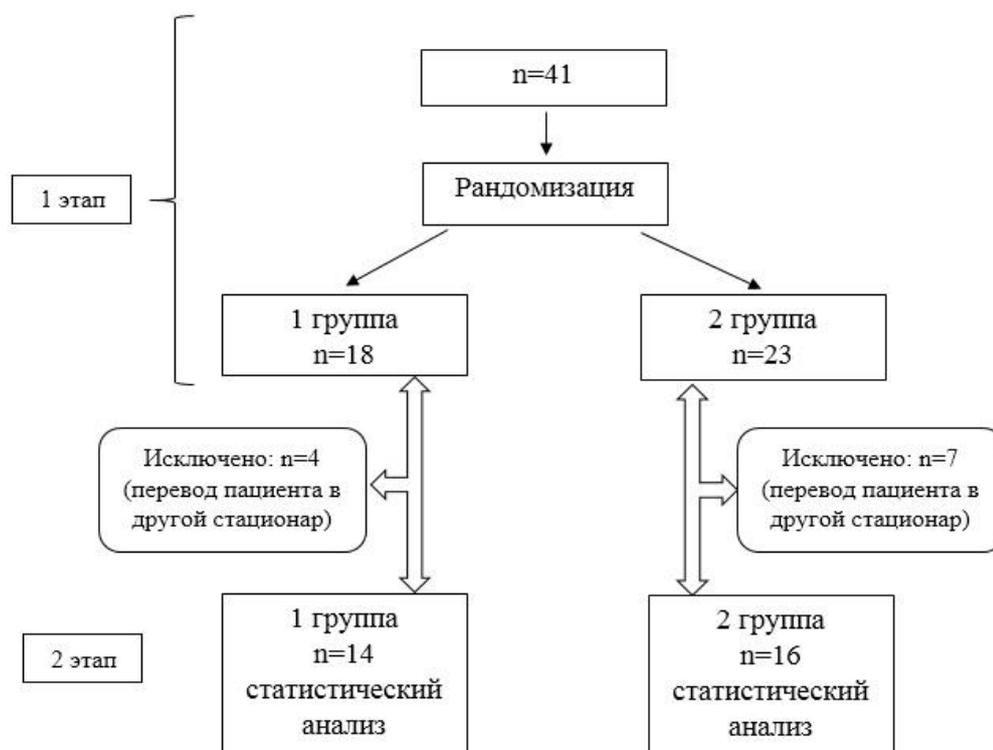


Рисунок 2 – Дизайн второго проспективного когортного исследования изучения теломер лейкоцитов

Для анализа использовали свежую цельную кровь из периферической вены. Определение абсолютной длины теломер в геномной ДНК исследуемых образцов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) по методу O'Callaghan N.J. et al. (2008) в модификации НИЦ ВМедА им. С.М. Кирова (Vasilishina A. et al., 2019). В норме у лиц молодого возраста ДТЛ составляет от 6 до 12 килобаз (1 килобаза (кб) равна 1000 пар нуклеотидов).

### Статистический анализ

Статистическую обработку первичных данных проводили с помощью прикладных программ STATISTICA 12.6 (Dell (США)), начальные табличные данные формировали в среде Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp. (США)). Результаты анализа представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q1; Q3)), а также количественных и процентных величин (n (%)), среднего значения и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm m$ ). Проверка гипотезы о нормальности распределения значений переменных была осуществлена с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Равенство дисперсий не была доказана ни одним из тестов, в связи с этим использовали непараметрические методы статистического анализа данных. С помощью

критерия Фридмана с поправкой Монте-Карло был осуществлен анализ внутригрупповых различий в связанных выборках. Внутригрупповые сравнения величин проводили с помощью критерия Вилкоксона. Межгрупповые сравнения количественных величин проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали отличия при значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Оценка когнитивной функции, уровней тревоги и депрессии и психоэмоционального статуса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой при поступлении**

Средний возраст пациентов составлял  $28,2 \pm 5,6$  лет. Все пациенты поступали в медицинскую организацию на 2-5 сутки от ранения. Тяжелые сочетанные травмы были представлены огнестрельными и неогнестрельными многооскольчатыми переломами бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей, травматическими ампутациями нижних конечностей на различных уровнях, ранениями мягких тканей нижних конечностей. Травмы лица, шеи, груди, живота и таза представляли собой раны мягких тканей. Тяжесть полученных травм по шкале ISS составила 10-11 баллов.

По шкале органной дисфункции SOFA у пациентов были значения 0-2 баллов. Тяжесть состояния была обусловлена тромбоцитопенией  $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$  и снижением индекса  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  до 300-400, что было обусловлено не полностью компенсированной кровопотерей. Уровень гемоглобина при поступлении составлял 89 (82; 98) г/л. Показатель  $\text{SvO}_2$  был на уровне 75 (70; 80) %. В связи с данными показателями при поступлении никому из пациентов не проводили трансфузионную терапию.

При проведении нейропсихологического тестирования опрос начинали с оценки когнитивной функции. У 166 (88,8%) регистрировали различной выраженности когнитивный дефицит. Легкие когнитивные нарушения (28 баллов) были выявлены у 50 (30,1%) пациентов, умеренные (25-27 баллов) – у 62 (37,4%) пациентов. Легкое стойкое снижение когнитивной функции (20-24 балла) установлено у 53 (31,9%) пациентов, умеренное стойкое снижение (19 баллов) – у 1 (0,6%) пациента. Только у 21 (11,2%) поступившего нарушений когнитивной функции выявлено не было.

При оценке уровня тревоги по шкале HADS у 3 (1,6%) пациентов регистрировали клинически значимую тревогу (11 баллов), 63 (33,7%) пациента имели признаки субклинической тревоги (от 8 до 10 баллов). У 121 (64,7%) тревоги выявлено не было.

Клинически значимая депрессия (10 баллов) была выявлена только у 1 (0,5%) пациента. У 35 (18,7%) пациентов была выявлена депрессия на субклиническом уровне при исходном тестировании (1 этап исследования). У остальных 151 (80,8%) пациентов признаков депрессии не регистрировали.

Поскольку диспозиционный оптимизм – это личностная установка, то его изучали только при исходном тестировании. Среднее значение оценки диспозиционного оптимизма составило  $27 \pm 3$  баллов. Индексы

психоэмоционального статуса (психологическая комфортность, напряжение, активация, интерес, эмоциональный тонус) фиксировали высокими.

После рандомизации на исследуемые группы, статистической обработки исходных и групповых данных, достоверных различий в результатах нейропсихологического тестирования при поступлении в сформированных группах обнаружено не было, что свидетельствует об их сравнимости.

### **Влияние метода анестезии на частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции, тревоги, депрессии и изменений в психоэмоциональной сфере после многократных анестезий**

Оперативные вмешательства в обеих группах представляли собой вторичную хирургическую обработку (ВХО) ран, перекомпоновку аппаратов внешней фиксации (АВФ), металлоостеосинтез (МОС) переломов костей нижних конечностей. Продолжительность операции в первой группе составила 95 минут (90; 110), во второй группе - 90 минут (85; 108) ( $p=0,262$ ). Каждый пациент за 4 недели наблюдения переносил от 9 до 11 операций. Статистически значимых различий между группами по количеству и виду проведенных оперативных вмешательств на этапах за 2 и за 4 недели лечения не было (таблица 1). Выраженность болевого синдрома при поступлении у всех пациентов по визуально-аналоговой шкале составляла 4 (4; 5) балла, что соответствовало умеренной боли.

Таблица 1 – Количество и характер проведенных операций в группах (критерий Манна-Уитни)

Изучаемый признак	Группа 1 (n=87)	Группа 2 (n=83)	Значение p
Количество операций за 2 недели	5 (4; 5)	5 (5; 6)	p=0,171
Количество операций за 4 недели	9 (9; 10)	10 (10; 11)	p=0,171
Вид операции: ВХО, n (%)	87 (100 %)	83 (100 %)	p=1,0
Вид операции: перекомпоновка АВФ, n (%)	76 (87,3 %)	73 (87,9 %)	p=0,828
Вид операции: МОС костей нижних конечностей, n (%)	82 (94,2 %)	74 (89,1 %)	p=0,791

По сравнению с исходными данными через 2 недели с момента поступления в стационар в группах стали фиксировать улучшения когнитивной функции, снижение уровня тревоги и депрессии, регистрировали тенденцию к снижению индексов психоэмоционального статуса.

При анализе динамики показателей нейропсихологического тестирования с момента поступления в стационар в 1 группе отмечали статистически значимые различия в виде улучшения когнитивной функции по тесту MMSE через 2 недели ( $p<0,001$ ), 4 недели ( $p<0,001$ ) и 4 месяца ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходными данными. Отмечали снижение уровня тревоги к 2 и 4 неделям, а также к 4 месяцам с момента лечения ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$  и  $p=0,01$  соответственно). Через 4 месяца показатели тревоги фиксировали на субклиническом и нормальном уровнях. Статистически значимых различий внутри группы на сроках наблюдения 2 и 4 недели не наблюдали ( $p=0,636$ ). Фиксировали снижение уровня депрессии

через 2 недели и через 4 недели после поступления ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Статистических различий в процессе лечения, с 2 по 4 недели, не наблюдали ( $p = 0,109$ ). Регресс депрессии фиксировали через 3 месяца наблюдения с момента выписки ( $p < 0,001$ ). Отмечали снижение уровней психической активации, интереса, эмоционального тонуса, психологического напряжения на всех этапах исследования, достигая лучших значений показателей к 4 месяцу наблюдения. Уровень психологической комфортности снижался к 3 этапу по сравнению с 1 и 2 этапами, медианные значения соответствовали 5 (4;6) баллам, к 4 этапу регистрировали статистически значимое увеличение показателя до 8 (7;9) баллов.

В группе сочетанной анестезии (группа 2) со 2 недели лечения установлено улучшение когнитивной функции по шкале MMSE на всех этапах исследования, достигая лучших показателей к 4 этапу исследования ( $p < 0,001$ ). Ко 2 этапу отмечали частичный регресс уровней тревоги и депрессии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), достигая максимального снижения к 3 месяцам исследования ( $p < 0,001$ ). Между 2 и 3 этапами различий по уровням тревоги и депрессии не отмечали ( $p = 0,065$  и  $p = 0,169$  соответственно). В процессе наблюдения регистрировали улучшение всех показателей психоэмоционального статуса по результатам нейропсихологического тестирования.

При оценке влияния метода анестезии на частоту развития когнитивной дисфункции, тревоги, депрессии и изменений психоэмоционального фона на 2 этапе исследования между группами установлены статистически значимые различия (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты нейропсихологического тестирования на 2 этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Изучаемый признак	Через 2 недели		Значение p
	ОКА	РА	
Когнитивная функция (тест MMSE)	28 (28; 29)	28 (28; 29)	$p = 0,039$
Тревога (тест HADS), балл	4 (3; 5)	4 (3; 5)	$p = 0,658$
Депрессия (тест HADS), балл	4 (3; 5)	4 (2; 5)	$p = 0,012$
Психологическая активация (тест САН), балл	11 (10; 12)	10 (9; 11)	$p < 0,001$
Интерес (тест САН), балл	10 (9; 11)	9 (8; 10)	$p < 0,001$
Эмоциональный тонус (тест САН), балл	9 (8; 10)	10 (9; 11)	$p = 0,362$
Психологическое напряжение (тест САН), балл	10 (9; 11)	9 (8; 10)	$p < 0,001$
Психологическая комфортность (тест САН), балл	9 (8; 10)	8 (6; 9)	$p < 0,001$

Через 2 недели с момента поступления в стационар и начала лечения пациенты в группе сочетанной анестезии имели более высокие баллы по шкале MMSE по сравнению с пациентами, подвергавшихся ОКА ( $p = 0,039$ ). Уровень депрессии через 2 недели после поступления во 2 группе был достоверно ниже, чем в 1 группе ( $p = 0,012$ ). Различий между группами по уровню тревоги выявлено не было ( $p = 0,658$ ). Через 2 недели после начала лечения пациенты, которым выполняли сочетанную анестезию, имели более высокие уровни психоэмоционального статуса (интереса, психологической активации, напряжения и комфортности), за исключением эмоционального тонуса ( $p = 0,362$ ).

На 3 этапе исследования при сравнении показателей нейропсихологического тестирования при поступлении и через 4 недели после начала лечения установлено статистически не значимое различие по уровню когнитивной функции ( $p=0,280$ ). Среднее значение по тесту MMSE в группах составило  $28\pm 1$  баллов, что соответствует легким и умеренно выраженным нарушениям, нормальному уровню когнитивной функции. Уровни тревоги и депрессии достоверно не различались ( $p=0,131$  и  $p=0,262$  соответственно), результаты тестирования соответствовали субклиническому и нормальному уровням. Психоэмоциональный фон в виде уровня психической активации, интереса, эмоционального тонуса, психологической напряженности и комфортности был достоверно выше во 2 группе.

После окончания этапного хирургического лечения все пациенты были переведены для реабилитации в другие медицинские организации. Последующая обратная связь получена от 50 пациентов, из них 27 человек – из 1 группы, 23 – из 2. Через 3 месяца после выписки у пациентов, которым проводили сочетанную анестезию, регистрировали достоверное улучшение состояния когнитивной функции, проявляющееся в ее восстановлении до нормальных значений (29 баллов), в отличие от пациентов, подвергшихся ОКА ( $p=0,02$ ). Уровни тревоги и депрессии в группах находили в референсных значениях. Показатели психоэмоционального статуса были достоверно более низкими во 2 группе, кроме психической активации ( $p=0,073$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты нейропсихологического тестирования на 4 этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Изучаемый признак	Через 2 недели		Значение p
	ОКА	РА	
Когнитивная функция (тест MMSE)	28 (28; 29)	28 (28; 29)	$p=0,039$
Тревога (тест HADS), балл	4 (3; 5)	4 (3; 5)	$p=0,658$
Депрессия (тест HADS), балл	4 (3; 5)	4 (2; 5)	$p=0,012$
Психологическая активация (тест САН), балл	11 (10; 12)	10 (9; 11)	$p<0,001$
Интерес (тест САН), балл	10 (9; 11)	9 (8; 10)	$p<0,001$
Эмоциональный тонус (тест САН), балл	9 (8; 10)	10 (9; 11)	$p=0,362$
Психологическое напряжение (тест САН), балл	10 (9; 11)	9 (8; 10)	$p<0,001$
Психологическая комфортность (тест САН), балл	9 (8; 10)	8 (6; 9)	$p<0,001$

### **Влияние метода анестезии на длину теломер лейкоцитов после многократных анестезий**

После исключения части пациентов из исследования в связи с их переводом в другую медицинскую организацию, в группах всего осталось 30 пациентов. У пациентов забирали кровь из периферической вены дважды – при поступлении и через 4 недели лечения. У всех пациентов обеих групп медиану ДТЛ регистрировали в пределах референсных значений: при поступлении она составила 8,58 кб (8,3; 8,9), через 4 недели – 8,11 (7,87; 8,5) кб (рисунок 3).

При оценке изменений ДТЛ за период исследования выявлено укорочение абсолютных длин во 2 группе. В группе ОКА статистически значимых различий длин на соответствующих сроках наблюдения не выявлено (таблица 4).

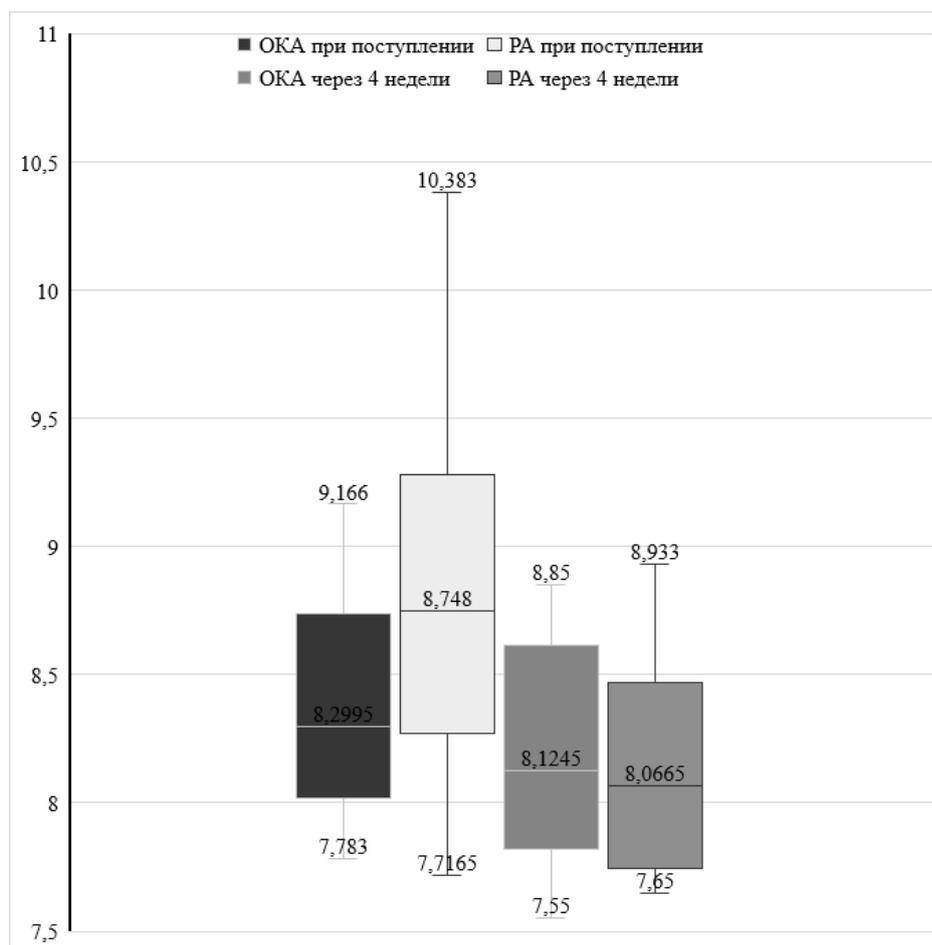


Рисунок 3 – Распределение абсолютных длин теломер лейкоцитов в группах при поступлении и через 4 недели

Таблица 4 – Медиана абсолютной длины теломер лейкоцитов в группах пациентов (критерий Вилкоксона)

Группа	При поступлении Me (Q1; Q3)	Через 4 недели Me (Q1; Q3)	Значение p
1 группа (n=14)	8,3 (8,03; 8,67)	8,13 (7,87; 8,58)	p=0,06
1 группа (n=16)	8,9 (8,73; 9,41)	8,07 (7,7; 8,93)	p=0,0023

При обработке полученных данных статистически значимых различий между группами ОКА и РА не обнаружено ни на первом ( $p=0,051$ ), ни на втором ( $p=0,9$ ) этапах исследования. У 3 пациентов в группе сочетанной анестезии и у 3 пациентов в группе ОКА установлено увеличение абсолютных длин теломер через 4 недели лечения по сравнению с длиной, регистрируемой при поступлении.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрировано, что 88,8% пациентов с тяжелой сочетанной травмой при поступлении в стационар имеют признаки когнитивных нарушений. Применение сочетанной анестезии при многократных хирургических

вмешательствах ассоциировано с улучшением когнитивной функции по тесту MMSE к 4 месяцу наблюдения. Уровень тревоги начал снижаться ко 2 недели наблюдения и не был связан с методом анестезии. Уровень депрессии был более низким в группе пациентов, которым проводили сочетанную анестезию за 2 недели лечения.

Уровень психоэмоционального статуса был более высоким у всех пациентов при поступлении. В процессе лечения у всех пациентов обеих групп регистрировали улучшение психологической активации, интереса, эмоционального тонуса, психологического напряжения и активации.

При молекулярно-генетическом исследовании у всех пациентов абсолютную длину теломер лейкоцитов фиксировали в нормальных возрастных значениях. В группе сочетанной анестезии отмечали статистически значимое укорочение длины теломер, в группе общей комбинированной анестезии статистических изменений не наблюдали.

## **ВЫВОДЫ**

1. Подобранный пакет нейропсихологических тестов позволил выявить, что основными изменениями высшей нервной деятельности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой были легкие когнитивные нарушения в 30,1% случаев, умеренные – у 37,4% пациентов, легкое стойкое снижение когнитивной функции установлено у 31,9% пациентов, умеренное стойкое снижение зарегистрировано у 1 пациента. Реже фиксировали состояния тревоги (у 1/3 пациентов) и депрессии (у 1/5 пациентов). Личностная установка в виде диспозиционного оптимизма показала высокие значения, несмотря на высокие индексы психоэмоционального статуса.
2. Первичные когнитивные нарушения у пациентов в группе сочетанной анестезии в процессе лечения регрессировали, уровни тревоги и депрессии отмечали в референсном интервале, психоэмоциональный статус нормализовался.
3. В группе общей комбинированной анестезии отмечали явления легкого когнитивного снижения через 4 месяца с момента поступления, показатель тревоги был на субнормальном и нормальном уровнях, уровень депрессии снизился, отмечали снижение показателей психоэмоционального статуса по сравнению с исходными данными.
4. У всех пациентов, включенных в диссертационное исследование, абсолютную длину теломер лейкоцитов регистрировали в пределах нормальных возрастных значений в течение всего времени наблюдения. Однако, проведение сочетанной анестезии ассоциировано с укорочением абсолютной длины теломер лейкоцитов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для периоперационной диагностики когнитивной функции, степени выраженности тревоги и депрессии, оценки психоэмоционального статуса рекомендовано применять в клинической практике комплексное нейропсихологическое тестирование.

2. Для периоперационной диагностики уровня тревоги и депрессии применять госпитальную шкалу тревоги и депрессии.
3. Для выбора метода анестезии учитывать данные предоперационного нейропсихологического тестирования.
4. При многократном хирургическом лечении при возможности отдавать предпочтение регионарным блокадам с седацией пропофолом с сохранением спонтанного дыхания.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные результаты продемонстрировали эффективность предложенного комплексного нейропсихологического тестирования у пациентов с сочетанной травмой. Одним из направлений дальнейших исследований станет сравнение иных нейропсихологических тестов для диагностики когнитивных нарушений у пациентов, нуждающихся в многочисленных операциях, сравнительный анализ влияния различных методов анестезии и применения премедикации на когнитивную функцию, изучение когнитивного статуса пациентов с тяжелой сочетанной травмой в отдалённом периоде после многократного воздействия анестезии. Необходимо дальнейшее изучение влияния анестезии на геном, поиски зависимости выраженности/глубины/длительности анестезии от исходных генетических данных, понимание механизмов, приводящих к изменениям длины теломер лейкоцитов у пациентов, которым проводят как однократные, так и многократные анестезии. Немаловажной перспективой является внедрение молекулярно-генетических данных в предоперационный осмотр пациентов с целью выбора метода и вида анестезии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Влияние метода анестезии на послеоперационные когнитивные нарушения при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: пилотное исследование / А.В. Щеголев, Р.Е. Лахин, **С.Н. Кучина**, Д.Л. Спивак, И.С. Шаповалов, И.М. Спивак / **Анестезиология и реаниматология**. – 2023. – № 6. – С. 29-35. (ВАК, Scopus)
2. **Кучина, С.Н.** Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы) / **С.Н. Кучина**, И.М. Спивак, А.В. Щеголев, А.И. Левшанков // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 124-131. (ВАК, Scopus)
3. **Кучина, С.Н.** Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий / **С.Н. Кучина**, Д.Л. Спивак, А.В. Щеголев // Сборник изобретений и рационализаторских предложений: усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике / под ред. Е.В. Ивченко. – СПб, Военно-медицинская академия, 2025. – Т.1. – С. 93-94.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АВФ – аппарат внешней фиксации  
ВНД – высшая нервная деятельность  
ВХО – вторичная хирургическая обработка  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДТЛ – длина теломер лейкоцитов  
КД – когнитивная дисфункция/дефицит  
МОС – металлоостеосинтез  
НИЦ – научно-исследовательский центр  
ОКА – общая комбинированная анестезия  
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство  
РА – регионарная анестезия  
САН – опросник самочувствие, активность, настроение  
ШКГ – шкала ком Глазго  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
ASA – American Society of Anesthesiologists, шкала функционального статуса  
HADS – Hospital Anxiety and depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии  
ISS – Injury Severity Score, шкала оценки тяжести повреждений  
LOT – Life Orientation Test, тест диспозиционного оптимизма  
MMSE – Mini-Mental State Examination, краткая шкала оценки когнитивной функции  
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, шкала органной дисфункции