

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ВОЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЧИНА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Щеголев Алексей Валерианович

Санкт-Петербург — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Когнитивные нарушения у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.....	14
1.2 Послеоперационные когнитивные нарушения у пациентов после различных методов анестезий.....	18
1.3 Влияние экзогенных и эндогенных факторов на длину теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.....	31
1.4 Заключение по обзору литературы.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
2.1 Общая характеристика работы.....	41
2.2 Характеристика проспективного когортного исследования когнитивной функции, тревоги, депрессии и психоэмоционального статуса методом опроса..	42
2.2.1 Методика оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий.....	47
2.2.2 Описание методик проведения общей комбинированной и сочетанной анестезий.....	49
2.3 Характеристика проспективного когортного исследования влияния метода анестезии на длину теломер лейкоцитов.....	52
2.4 Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1 Результаты оценки когнитивной функции, уровней тревоги и депрессии и психоэмоционального статуса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.....	55
3.2 Результаты оценки влияния метода анестезии на частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции, тревоги, депрессии и изменений в психоэмоциональной сфере после многократных анестезий.....	58
3.3 Результаты анализа влияния метода анестезии на изменение длины теломер лейкоцитов после многократных анестезий.....	63

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
ВЫВОДЫ.....	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	73
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	74
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	78
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ.....	94
СПИСОК ТАБЛИЦ.....	95
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время во всем мире количество летальных исходов от травм оценивают более чем 5 млн человек в год [15]. 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 [14, 90].

Повышение качества жизни пациента после лечения – один из основных критериев качественного оказания медицинской помощи [7]. На данный момент актуальна проблема протезирования крупных суставов у пациентов после полученной травмы. В некоторых случаях, ожидание протезирования конечностей затянуто, 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 [11].

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 [13, 14].

На данном этапе развития медицины невозможно представить оказание хирургической помощи без анестезиологического обеспечения. Многими авторами доказано, что анестезия влияет на когнитивный статус человека [12, 19,

110]. 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 [82]. При этом в большинстве случаев сравнивали группы, где было проведено лишь по одному оперативному вмешательству, максимум – два [2, 22, 28].

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 литературным 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 [16, 100]. 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 [36, 106, 107, 114]. 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 [39, 44, 50, 56, 67, 78, 81]. 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 [37, 74, 99, 102]. 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 [24]. 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 многократном хирургическом лечении. Установлены ранее не описанные статистические различия выраженности когнитивных изменений, выявляющиеся ко 2 неделе лечения.

В диссертационном исследовании впервые изучено влияние анестезиологического обеспечения на изменения длины теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Доказано, что при выполнении сочетанной анестезии имеет место укорочение длины теломер лейкоцитов у пациентов через 4 недели с момента проведения анестезии при первом оперативном вмешательстве.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы 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 полученной 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. Научные исследования в области когнитивной функции и молекулярно-генетических коррелятов легли в основу теоретической базы и формированию научной 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.

Диссертационное исследование состоит из 2 проспективных когортных исследований. Суммарно объектом исследования стали 187 пациентов с тяжелой сочетанной травмой, которым выполняли различные оперативные вмешательства на нижних конечностях. У всех пациентов проводили нейропсихологическое тестирование на этапах исследования. 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. Выводы сформулированы на основании анализа и обобщения полученных результатов.

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 (город Санкт-Петербург, 2024 г.), 652 заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (город Санкт-Петербург, 2025 г.), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (город Санкт-Петербург, 2025 г.).

Клиническая апробация непосредственных результатов диссертационного исследования осуществлена на расширенном заседании, в котором участвовали представители кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова и научно-исследовательского центра федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол расширенного заседания № 7 от 10.04.2025 г.).

По результатам исследования 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 федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Также результаты диссертационного исследования используют при осуществлении образовательного процесса с клиническими ординаторами и слушателями циклов усовершенствования врачей и в научной работе кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Публикации

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.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах планирования и подготовки диссертационного исследования, формулировании его цели и задач,

разработке идеи и дизайна всех клинических исследований, включенных в диссертационную работу, а также наборе наблюдений. Автор непосредственно участвовал в лечении всех пациентов, включенных в исследование, а также лично выполнил нейропсихологическое тестирование всех пациентов на всех этапах исследования. Автор самостоятельно сформировал все базы данных, осуществил их статистический анализ и интерпретировал результаты исследования.

Измерение длины теломер лейкоцитов периферической крови осуществляли сотрудники лаборатории научно-исследовательского центра под руководством старшего научного сотрудника, к.б.н., доцента И.М. Спивак.

Структура и объем работы

В структуре диссертации отдельно выделены введение и основная часть, которая включает в себя четыре главы, такие как глава «обзор литературы», глава «материалы и методы исследования», глава «результаты исследования» и глава «обсуждение результатов исследования». В структуре работы выделены главы «заключение», «выводы» и «практические рекомендации». В завершении диссертационной работы указан список литературы, который включает 114 источников, из них 19 источников являются отечественными, а 95 - работами зарубежных авторов. Текст диссертации последовательно изложен на 106 страницах, содержит 7 таблиц и 7 иллюстраций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Когнитивные нарушения у пациентов с тяжелой сочетанной травмой

Все пациенты с тяжелой сочетанной травмой нуждаются в специализированной высокотехнологичной медицинской помощи [17]. Процесс лечения таких пациентов – комплексная и слаженная работа медицинского персонала. Нередко на первый план расстройств у пациента выходят ментальные нарушения, однако чаще всего происходит одномоментно хирургическое этапное лечение и психокоррекция.

Факторами, способствующими развитию острых и отсроченных психических реакций на травму у лиц, находящихся в зоне выполнения служебных задач, являются мало прогнозируемая непосредственная угроза жизни и здоровью индивида, интенсивные психические и физические нагрузки, в несколько раз превышающие привычные, непосредственное наблюдение случаев травматизации и гибели людей, а также средовые факторы (жара, холод, гипоксия, труднодоступная обстановка). Выраженность проявлений реакции зависит от количества и силы потенциала стрессоров. Перенесенные ранения и тяжелые сочетанные травмы являются факторами, влияющими на возникновение наиболее тяжелых форм психических расстройств.

В поисковой системе PubMed по ключевому слову «посттравматическое стрессовое расстройство»/ «posttraumatic stress disorder (PTSD)» с 2020 по 2025гг найдено почти 20 тысяч статей. Такое количество публикаций подчеркивает актуальность проблемы и нерешенность многих вопросов.

Когнитивная дисфункция у пациентов с тяжелой сочетанной травмой может быть представлена широким спектром состояний и заболеваний, например, такими как острые аффективные реакции на стресс, адаптивные реакции, невротическими и соматоформными расстройствами, стойкими изменениями личности, острыми транзиторными реактивными психозами, а также

долговременными реакциями (навязчивые воспоминания, социальная самоизоляция, злоупотребление алкоголем или психически активными веществами, девиантное поведение) [9].

Развитие дезадаптивного состояния приводит к временным нарушениям общего функционирования пациента, его можно расценивать как начальный этап формирования патогенетического механизма, приводящий в конечном этапе к клинической картине психического расстройства/заболевания. Однако, многие стойкие изменения личности существуют на субклиническом уровне и проявляются лишь в специфически неблагоприятных условиях. Ведущими симптомами невротических реакций, согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), являются тревога, депрессия и астения [3, 14].

В структуре отсроченных психических заболеваний ПТСР занимает от 10 до 50% у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Данное расстройство возникает вследствие неспособности личности совладать с экзогенными психотравмирующими факторами. Оно может быть представлено различными симптомами, на которые могут не обращать внимание сами пациенты. При диагностике психоэмоциональных реакций, связанных с травмой, необходимо уделять внимание жалобам, связанным с вегетативной нервной системой, отмечать давность психотравмирующих событий и использовать в практике диагностическое тестирование (интервью) с целью дифференциальной диагностики. Инструментальные исследования, которые подтверждали бы наличие расстройства, на данный момент не разработаны. Однако, продолжают исследования с целью поиска объективного метода подтверждения диагноза [57, 72, 75].

В мирное время риск развития ПТСР к 85 годам жизни составляет около 8,5-10% [90]. По результатам метаанализа, наличие ПТСР увеличивает риск развития деменции более чем в 2 раза, по сравнению с лицами без расстройства [87].

Большинство научных статей освещает связь развития ПТСР с полученной черепно-мозговой травмой [45]. Однако, тяжелая сочетанная травма не всегда

сопряжена с травмами головы и головного мозга. ПТСР ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [48, 66, 88], диабета, метаболических заболеваний [60, 66, 86], а также злоупотреблением алкоголем и иными психоактивными веществами, риском суицидальных попыток [104].

В настоящее время найдена связь между генетическими дефектами и развитием психических состояний/заболеваний. Так, Консорциум психиатрической геномики опубликовал результаты геномного поиска ассоциаций по ПТСР (фенотипическая изменчивость, генетические локусы, ассоциированные с расстройством): результаты анализа выявили 95 полногеномных ассоциаций, тесно связанных с ПТСР [53]. В 2022 году Резник А.М. опубликовал статью по обзору исследований вклада внешних факторов и генетических предпосылок ПТСР [16]. Описана ассоциация ПТСР с рядом генов. Так установлено, что изменения главного комплекса гистосовместимости, участвующего в иммунных реакциях и воспалении, тесно связаны с посттравматическим расстройством. Многие гены, такие как дофаминового рецептора (DRD2), транспортера дофамина (DAT1) и транспортера серотонина (SLC6A4), вероятно, определяют чувствительность или устойчивость к развитию признаков ПТСР. Многие исследования ориентированы на выявление генов, через которые опосредуются механизмы фармакокинетики лекарственных препаратов, таких как глюкокортикостероиды и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [54, 71, 97].

В литературе также описана взаимосвязь между длиной теломер лейкоцитов и ПТСР [25, 89]. Одним из видов стресса является боевой стресс, сочетающий психический и физический факторы одномоментного воздействия. Одно из доказательств влияния такого вида стресса на изменение длины теломер предоставил Jergović M., опубликовав статью в 2014 году. Исследование проведено среди ветеранов боевых действий с ПТСР. Было сформировано 3 группы: 1) пациенты с доказанным ПТСР и две контрольные – 2) здоровая контрольная и 3) пожилая контрольная. Различий между группами по возрасту, за исключением пожилой группы (15 человек, >80 лет), семейному положению и

привычке употребления никотина, индексу массы тела и количеству регулярных физических упражнений не было. Уровень образования у пациентов с ПТСР был ниже, чем у пациентов других групп. Было доказано, что у ветеранов боевых действий среднего возраста более короткая длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) по сравнению со здоровыми контрольными лицами. Самые короткие теломеры были в группе пожилых. Активность теломеразы была значительно ниже в группе пожилых, но не было статистически значимых различий между исследуемой и здоровой группами [105].

Аналогичное исследование было проведено в Корее. В опытную группу были включены мужчины, ветераны боевых действий войны во Вьетнаме (242 человека), участвовавшие в боевых действиях примерно за 45 лет до исследования. Контрольная группа (n=120) состояла из ветеранов боевых действий без признаков ПТСР. В каждой группе производился учет употребления антидепрессантов. Теломеры определяли в образцах крови с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Различий между группами по демографическим признакам, возрасту, семейному положению, социально-экономическому статусу не было. Лица с ПТСР были склонны к злоупотреблению алкоголем ($p < 0,001$), 50% из них отнесены к мало курящим или заядлым курильщикам, в контрольной группе таких пациентов было лишь 39,2% ($p < 0,09$). В данной выборке 71,3% субъектов с посттравматическим расстройством принимали антипсихотические препараты, в группе без ПТСР – 20,8%. Наиболее часто используемый антидепрессант – селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Также было выполнено распределение пациентов внутри каждой группы по тяжести полученной боевой травмы – тяжелая, средней степени и легкая на основе баллов шкалы Combat Exposure Scale (CES). В результате исследования не установлено значимого различия между длиной теломер у пациентов с ПТСР и без ПТСР ($p > 0,75$), также среди пациентов, получивших тяжелую травму по сравнению с пациентами, получившими травму средней степени тяжести или легкую ($p > 0,30$). Однако, было отмечено, что в группе ПТСР частота встречаемости тяжелой травмы составляла 72,1%, без ПТСР

– 9,2%. В подгруппу выделили пациентов (n=45) с тяжелой травмой и применением антидепрессантов, уровень теломер у них был короче ($p < 0,019$), чем у пациентов с травмой средней и легкой степени тяжести (n=197). У лиц с тяжелой травмой и ПТСР, употребляющие антидепрессанты, были более длинные теломеры, чем у лиц, с такой же травмой, но не принимающих антипсихотики ($p < 0,02$). Анализируя результаты данного исследования, можно сделать следующие выводы: лица с ПТСР, пережившие тяжелую травму, подвержены более быстрому клеточному старению, одним из признаков которого является укорочение теломер. Применение антидепрессантов, в данном случае СИОЗС, «защищает» клетку истощения и повреждения ДНК [108].

Полученная травма, длительный период лечения и реабилитации, последующая социальная адаптация, несомненно, влияют на когнитивные функции, а также клеточное истощение/старение, особенно у пациентов, которые были в зоне выполнения служебных задач.

1.2 Послеоперационные когнитивные нарушения у пациентов после различных методов анестезий

Периоперационные нейрокогнитивные расстройства – это группа изменений когнитивной функции человека, которая включает в себя снижение когнитивного статуса до операции – нейрокогнитивное расстройство; любая форма острого события (послеоперационный делирий); изменения, сохраняющиеся до 30 дней – отсроченное нейрокогнитивное восстановление и до 12 месяцев – послеоперационное нейрокогнитивное расстройство. Данную классификацию по когнитивным изменениям предложила рабочая группа, сформированная из международно признанных ученых и врачей, специалистов в области анестезиологии, неврологии, гериатрии, психиатрии, нейропсихологии, хирургии и психологии, входящих в Ассоциацию по борьбе с болезнью Альцгеймера (США), Международное общество по исследованию и лечению

болезни Альцгеймера (ISTAART) и Международное общество исследований анестезиологии (IARS) (рисунок 1) [79].



Рисунок 1 – Периоперационные нейрокогнитивные расстройства (согласно предложенной классификации ISTAART и IARS)

По определению Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5) (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятый пересмотр), нейрокогнитивные изменения или когнитивные расстройства – категория психических отклонений, проявляющиеся в ухудшении памяти, снижения внимания, дезориентации во времени и пространстве, развитием или проявлением тревоги/депрессии [63]. Накапливающиеся доказательства демонстрируют взаимосвязь между различными вариантами нарушений когнитивной функции и клиническими симптомами ПТСР после анестезии или хирургического лечения [29, 70, 76, 94, 95, 111]. Этиология периоперационной когнитивной дисфункции многофакторна. Раннее выявление факторов риска способствует ранней стратификации и снижению периоперационного риска.

На данный момент нет однозначных рекомендаций по выбору вида и метода анестезии у пациентов с целью снижения риска развития когнитивного дефицита. Многие исследования основаны на сравнении побочных эффектов общей и регионарной анестезии, а часть из них посвящена сравнению последствий применения общих анестетиков (например, галогенсодержащих и пропофола) [12, 19, 55, 77, 110].

В последние годы возросла актуальность изучения когнитивной дисфункции в связи с общим увеличением количества оперативных вмешательств в медицинской практике, экономических затрат в здравоохранении, лечением и реабилитацией пациентов. В медицинской литературе за последние 5 лет опубликовано большое количество статей по проблеме периоперационной когнитивной дисфункции. В базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по ключевым словам «perioperative cognitive disorder»/периоперационное когнитивное расстройство» найдены 971 статья с 2020 по 2025 год включительно. Специалисты изучали различные когорты – детей, лиц молодого возраста, пожилых и старых, а также в зависимости от вида оперативного вмешательства – травматологические, сосудистые, абдоминальные и другие. Кроме того, в последние годы появились исследования новых групп обследованных лиц – по виду и методу анестезии. Был произведен поиск публикаций с 2020 по 2025 гг. в базах данных PubMed и Cochrane Library: по ключевым словам «general anesthesia»/общая анестезия, «cognitive»/когнитив, «trauma»/травма найдено 94 статьи; «regional anesthesia»/региональная анестезия, «cognitive»/когнитив, «trauma»/травма – 38 источников.

В конце XX века в журнале Lancet были опубликованы данные многоцентрового исследования долгосрочной когнитивной послеоперационной дисфункции (ПОКД) ISPOCD 1. В исследование были отобраны лица старше 60 лет (n=1218), которым проводили плановые крупные несердечные оперативные вмешательства. У когорты оценивали периферическую сатурацию кислорода с помощью непрерывной пульсоксиметрии, артериальное давление (АД) каждые 3 минуты во время операции и каждые 15-30 минут после операции. Определение

когнитивной дисфункции было осуществлено с помощью нейропсихологических тестов, а результаты сравнивали с контрольной группой. Возникновение ПОКД установлено у 25,8% пациентов через 1 неделю и у 9,9% пациентов через 3 месяца после оперативного вмешательства. При анализе полученных данных были выявлены факторы риска развития ранней ПОКД: возраст, продолжительность анестезии, недостаточное образование, повторная операция, послеоперационные инфекции и респираторные осложнения. Фактором риска развития поздней ПОКД являлся только возраст. Гипоксемия и гипотония оказались не значимыми факторами риска [69].

В 2000 году L. Rasmussen и соавт. опубликовали данные по многоцентровому исследованию ISPOCD 2. Исследование было выполнено среди лиц старше 40 лет. В группе лиц молодого и среднего возраста (40-60 лет) явления ПОКД выявлены у 19,2% пациентов после различных операций, за исключением кардиохирургических, в условиях общей анестезии, в группе лиц пожилого возраста (>60 лет) – у 21,4% [62].

По аналогии с исследованиями ISPOCD 1 и ISPOCD 2, используя тот же дизайн исследования, T. Monk провел собственное исследование. Было обследовано 365 пациентов. У молодых пациентов (18-39 лет) ПОКД наблюдали в 36,6% случаев при выписке и у 5,7% – через 3 месяца после окончания лечения. Среди пациентов среднего возраста (40-59 лет) отмечали нарушения при выписке у 30,4%, позднюю ПОКД – у 5,6%. У лиц старше 60 лет, которым проводили несердечные оперативные вмешательства в условия общей анестезии в 41,4% случаев было отмечено развитие когнитивной дисфункции, когда спустя 3 месяца – у 12,7%. Возраст и незаконченное образование установлены как независимые факторы риска развития когнитивной дисфункции. Авторы обратили внимание на зависимость между развитием ПОКД и летальностью. Было отмечено, что в случае фиксации по нейропсихологическим тестам (НПТ) дефицита, смертность в этой группе в течение 1 года была выше, чем у группы, в которой по результатам НПТ дисфункции не отмечали (10,6% против 2,1%, $p = 0,02$) [91].

Y. Gao (2020) выполнил систематический обзор и метаанализ по изучению ПОКД. Был осуществлен поиск в таких базах данных как Cochrane Library, PubMed, Medline, WOS. Все вышеуказанные базы данных были проанализированы с даты их создания до сентября 2018 года. Ключевые слова, использованные при поиске литературы, включали: «послеоперационная когнитивная дисфункция», «ПОКД», «общая анестезия», «эпидуральная анестезия», «спинальная анестезия», «нервная блокада или региональная анестезия» [38]. В трех исследованиях, включенных в метаанализ, оценивали частоту возникновения ПОКД у пациентов с общей и местной анестезией через день после операции [41, 98]. Из-за неоднородности самих исследований для анализа использовали модель случайных эффектов. Было установлено, что частота возникновения ПОКД у пациентов, перенесших общую анестезию, была значительно выше, чем у пациентов, перенесших местную анестезию, через день после операции ($p=0,03$). В двух других исследованиях сравнивали возникновение ПОКД у пациентов с общей и местной анестезией через три дня после операции [41, 112]. Для анализа использовали модель с фиксированными эффектами, поскольку между двумя исследованиями не было гетерогенности. Результаты показали, что общая анестезия значительно увеличивала возникновение ПОКД у пациентов по сравнению с местной анестезией через три дня после операции ($p=0,02$). Еще в пяти исследованиях была оценена частота возникновения ПОКД у пациентов с общей и местной анестезиями через семь дней после операции [30, 37, 98, 102, 109]. Для анализа также использовали модель с фиксированными эффектами из-за отсутствия гетерогенности в исследованиях. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения ПОКД у пациентов, которым выполняли общую или местную анестезию через семь дней после операции ($p=0,25$). В двух включенных в метаанализ исследованиях оценили различие в возникновении ПОКД между пациентами с общей и местной анестезией через три месяца после операции [37, 102]. Результаты показали, что не было статистически значимого различия в возникновении ПОКД между пациентами обеих групп через 3 месяца после операции ($p=0,35$).

В Гонконге был проведен систематический обзор и метаанализ результатов исследования по оценке влияния нейроаксиальных методов обезболивания и общую анестезию у пожилых пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу перелома шейки бедра, на развитие послеоперационного делирия. В общей сложности было отобрано 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с 3968 пациентами. При их анализе не было выявлено статистически достоверных различий между влиянием регионарной и общей анестезией на развитие когнитивной дисфункции. Вероятно, использование регионарных методик анестезии у пациентов без признаков ПОКД приводило к их более быстрой выписке из стационара, но наблюдаемый эффект не достигал статистической значимости [74].

В 2021 году опубликован систематический обзор и метаанализ 15 РКИ. Общее количество пациентов составляло 1854 человека пожилого возраста. Всем были выполнены различные оперативные вмешательства, за исключением кардиохирургических. По результатам анализа было выявлено, что при использовании пропофола результаты нейропсихологических тестов были значительно лучше, что проявлялось значительно более редкой частотой развития ранней ПОКД, чем при использовании галогенсодержащих анестетиков ($p=0,025$) [42].

Большой систематический обзор и метаанализ был опубликован в 2022 году в журнале *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. Исследователями был произведен поиск и оценка публикаций, описывающих ПОКД за 5 лет (2017-2022). В большинстве случаев в публикациях оценку когнитивной функции производили до операции и через 7 дней после. Позже стали появляться исследования, изучающие отдаленные последствия анестезии, через 1-3 месяца, а также через год после воздействия. Исследования выявляли раннюю (до 30 дней) и позднюю (после 31 дня) ПОКД. Наименьшее количество публикаций оказались посвящены поздней ПОКД. По результатам некоторых исследований, был сделан вывод, что развитие через 3 месяца когнитивных нарушений тесно коррелирует с сохранением дисфункции через 1,5 года после операции. Возможно, именно

временной интервал от 3 до 15 месяцев – наиболее целесообразное время для диагностики ПОКД. Что касается диагностики поздней дисфункции через 1 год, то в данном случае необходимо проводить дополнительные тесты, так как за проявлениями ПОКД могут скрываться такие состояния как, например, деменция, болезнь Альцгеймера, что требует иного подхода к диагностике и лечению таких пациентов [59].

В 2023 году К. O'Brien провел собственное исследование. Сравнивали влияние спинальной и общей комбинированной анестезии у пациентов старше 50 лет, оперированных по поводу перелома шейки бедра. Пациенты были рандомизированы на группы по исходному когнитивному статусу и методу анестезии. В группе лиц с уже имеющимися когнитивными нарушениями после выполнения спинальной анестезии ухудшение когнитивного статуса регистрировали у 33,9%, в группе ОКА – у 37,8%. При выполнении спинальной анестезии у лиц без исходного когнитивного расстройства регистрировали послеоперационный делирий в 16,2% случаев, при применении общей комбинированной анестезии – в 16,0% случаев. Таким образом, не фиксировали никаких статистически значимых различий между анестезией и развитием или усугублением когнитивной дисфункции у пациентов средней возрастной группы после операций при переломах шейки бедра [99].

D. Miller и соавт. проанализировали 28 РКИ, в которые вошли 4507 участников пожилого возраста (>60 лет), перенесшие различные типы хирургических операций (преимущественно сосудистые, лапароскопические, абдоминальные, ортопедические и офтальмологические). Во всех исследованиях сравнивали поддержание анестезии с помощью тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола с ингаляционным поддержанием анестезии. В результате метаанализа не было получено достоверных доказательств способности тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола снизить риски развития ПОКД по сравнению с ингаляционной анестезией [61].

Постоянно возрастающее количество когнитивных расстройств в обществе привело к увеличению исследований в этой области. Так, например, в Республике

Корея с 01 января 2003 года по 31 декабря 2013 года было проведено проспективное когортное исследование населения с анализом базы данных Корейской национальной службы медицинского страхования среди всех лиц в возрасте старше 50 лет ($n = 219\,423$). Из них, 44 956 человек были отнесены к группе лиц, которым проводили общую анестезию и 174 469 человек к контрольной группе (которым не проводили общие анестезии); за всеми лицами проводили медицинское наблюдение в течение 12 лет. В результате исследования было установлено, что риск деменции, связанный с предыдущим воздействием общей анестезии, увеличивается в 1,285 раза после корректировки по всем ковариатам, таким как пол, возраст, частота посещений врача и сопутствующие заболевания. Также было показано, что количество введенных анестетиков, количество выполненных общих анестезий, кумулятивное время воздействия были прямо пропорционально связаны с риском деменции. Авторы также провели многофакторный анализ, который показал, что риск возникновения деменции был повышен при использовании десфлурана с отношением рисков (HR) 1,27 и изофлурана (HR 1,33), но снижен при использовании севофлурана (HR 0,71) [46].

Важной частью исследований когнитивной дисфункции, ПОКД, делирия, ажитации, тревоги и депрессии, и иных изменений ВНД является нейропсихологическое тестирование. Общеизвестных тестов для верификации этих нарушений в настоящее время не разработано. Исследователи самостоятельно, исходя, в том числе, из своего опыта, личности пациента и его особенностей подбирают необходимое тестирование. Специалистами были созданы различные нейропсихологические тесты для диагностики когнитивного дефицита и деменции, имеющие свою специфичность и чувствительность, продолжительность тестирования, затрагивающие конкретные области ВНД.

По результатам метаанализа, выполненного группой ученых из Китая, инструменты когнитивной оценки играют ключевую роль в диагностике ПОКД. Наиболее часто используемый при этом тест – краткая шкала оценки психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE) [27, 47, 49, 85]. Тест

Монреальской шкалы (MoCA) также был предложен для диагностики когнитивных нарушений на стационарном этапе. В последние годы наиболее часто используют применение нескольких тестов для более углубленной диагностики нарушений когнитивной функции, нежели одного теста из них [21, 27, 31, 33, 40, 93]. Наиболее часто используемые тесты: Бостонский тест называния, тест на рисование часов, контролируемый устный тест на ассоциации, тесты Консорциума создания регистра пациентов с болезнью Альцгеймера, тест на замену цифр и символов, комплекс тестов Холстеда-Рейтана, краткая шкала оценки когнитивной функции, Монреальская когнитивная оценка, тесты Струпа, шкалы интеллекта и памяти Векслера. Выбор надлежащего теста или комплекса тестов может сыграть решающую роль в диагностике ПОКД. Предоперационная оценка когнитивной функции должна происходить как можно ближе к оперативному вмешательству. Однако, учитывая, что госпитализация в стационар, назначение лечения и связанные с этими событиями психологический стресс может усугубить явления уже существующего дефицита, рекомендуют выполнять нейропсихологическое тестирование сразу после поступления пациента в медицинское учреждение [59].

В 2023 году опубликована статья «Послеоперационный делирий и когнитивная дисфункция после общей и регионарной анестезии: систематический обзор и метаанализ». Всего была оценена 301 статья согласно критериям включения, рандомизированные или частично рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов в возрасте старше 18 лет, которым были выполнены хирургические вмешательства под общей или регионарной анестезией. Из них для метаанализа были отобраны 13 статей. Основная цель исследования заключалась в анализе влияния типа анестезии на развитие послеоперационного делирия или когнитивной дисфункции. Были проанализированы результаты основных тестов: тесты на внимание, память, контролируемый устный тест на словесные ассоциации и тест на копирование цифр, краткая шкала оценки психического статуса Mini-mental State Examination (MMSE). Произведен анализ результатов как дооперационных (исходных) тестов,

так и послеоперационных. Статистически значимых различий в частоте возникновения ПОКД после общей или региональной анестезии через одну неделю после операции и через три месяца выявлено не было [84].

Индийские специалисты провели сравнение последствий интраоперационного применения дексмететомидина и лидокаина у пожилых людей. Были отобраны 64 пациента в возрасте 60-80 лет, с функциональным статусом I или II по ASA, которым планировали провести абдоминальные операции традиционным доступом (лапаротомия) под общей анестезией, предполагаемой продолжительностью более 2 часов. В процессе исследования были исключены 4 человека, 1 – в группе лидокаина и 3 – в группе дексмететомидина. Тестирование пациентов проводил врач-психиатр за день до операции и на 3-й день после оперативного вмешательства, используя следующие опросники: MMSE, Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), тест Струпа, тест Лабиринт Портеуса, тест на прокладывание маршрута. Снижение на 20% от исходных показателей любых двух тестов определяли как развитие ПОКД. У 9 пациентов (29,03%) в группе с применением лидокаина и у 7 пациентов (24,1%) – дексмететомидина наблюдали ухудшение результатов тестов на $\geq 20\%$ более чем в 2 тестах, и они удовлетворяли заранее установленным критериям диагностики ПОКД на 3-й послеоперационный день ($p=0,77$). Соответственно, никаких статистически значимых различий по развитию ПОКД в исследуемых группах не наблюдали [32].

В настоящий момент опубликованы немногочисленные исследования, в которых наряду с когнитивными нарушениями одновременно изучали уровни тревоги, депрессии, психоэмоциональный фон. Первые данные об оценке предоперационной тревожности датируются 1970-ми годами. Было показано, что более 50% пациентов имеют признаки тревоги перед предстоящей процедурой, основные страхи – боязнь осложнений хирургических вмешательств и анестезии, а именно, потеря личностного контроля, послеоперационной боли, агитации, психологический дискомфорт перед малознакомыми людьми. Однако, если

пациенты уже имели ранее контакт с анестезией и хирургией, то тревожность у них отмечали более низкого уровня [92].

В метаанализе А. Chen (2024) было отмечено, что предоперационная тревога и депрессия была сопряжена с двукратным увеличением риска развития послеоперационного делирия [95]. Проведено когортное исследование, в которое были отобраны пациенты старше 65 лет, перенесших плановую операцию (n=167). Для скрининга состояний до оперативного вмешательства и через 3 месяца после операции была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). По результатам исследования у 9,6% пациентов выявлены симптомы депрессии, а у 21,6% - тревоги во время предоперационного скрининга. Между результатами исходного предоперационного нейропсихологического тестирования, впервые выявленной ПОКД по данным тестирования и результатами тестирования через 3 месяца после операции никаких статистических различий выявлено не было. Однако, пациенты с явлениями депрессии имели более высокий уровень послеоперационной боли ($p=0,002$) и слабости ($p < 0,001$) [34].

Изучению многократных анестезий посвящено малое количество исследований, в основном изучали последствия влияния многократных анестезий на детей, как у лиц с более «пластичным» мозгом и в экспериментальных исследованиях на животных.

В 2017 году опубликована статья, посвященная влиянию многократных анестезиологических обеспечений на детей. Исследование носило ретроспективный характер, данные брали из медицинской документации пациентов. Всего были проанализированы материалы по 1036 детям. В исследуемую группу были включены дети, которым в возрасте до 3 лет были проведены оперативные вмешательства, оценивали – развитие синдрома дефицита внимания и гиперактивности, эмоциональные/поведенческие расстройства, трудности в обучении. Из общего числа всего 116 детей были подвержены многократным вмешательствам (более 2), 457 детей – только однократному, контрольная группа включала 463 детей, не подвергавшиеся

воздействию. В среднем продолжительность анестезии у детей, подвергавшихся многократному лечению, была в 3 раза больше, чем у детей с однократным воздействием анестезии. Наиболее часто применявшиеся анестетики – севофлуран и закись азота. Частота развития трудностей в обучении коррелировала с продолжительностью анестезии (от 90 до 120 минут) ($p = 0,039$). У 31% детей отмечали развитие синдрома дефицита внимания и гиперактивности после многократных анестезий, в то время как после однократного воздействия – у 16,4%, а в контрольной группе – у 11,7%. Многократные анестезии были связаны со снижением когнитивной функции, с возрастающим риском ухудшения в обучении/успеваемости [22].

Аналогичное исследование было проведено в США. В исследование включили 350 детей, подвергавшихся многократным анестезиям, контрольная группа составила 700 детей, возраст детей в обеих группах составлял менее 2 лет на момент повреждающего фактора. Воздействие множественной, в отличие от единичной, анестезии/хирургии увеличивало риск развития трудностей в обучении в 2 раза, даже при учете состояния здоровья [28].

В отечественной литературе опубликованы данные, согласующиеся с вышеописанным исследованием. Так, Золотарева Л.С. и соавт. (2022) провели наблюдательное когортное исследование. На первом этапе была сформирована основная группа детей, которым было проведено более 5 хирургических вмешательств в условиях общей анестезии. Контрольную группу составили дети, которые никогда не были подвержены анестезии. Средний возраст на момент исследования в первой группе составлял 6 лет, в контрольной – 7 лет. На втором этапе для проведения корреляционного анализа были включены дети, которым были проведены от 5 до 125 вмешательств. В результате исследования установлено, что многократные анестезии ассоциированы с худшими результатами нейропсихологического теста (MMSE), снижением продуктивности и внимания [2].

В доступных публикациях есть результаты не только клинических, но и экспериментальных исследований, в большинстве случаев – на молодых крысах.

Y. Zhong и соавт. (2019) отметили, что все больше детей младшего возраста подвергаются повреждающему воздействию анестезии, но через какой механизм реализуются повреждения неясно до сих пор. В связи с этим, моделью не полностью сформировавшегося организма человека стала новорожденная крыса. 72 новорожденные особи – самки и самцы, были распределены случайным образом на две группы: основная – в которой животных подвергали воздействию севофлурана, контрольная – без применения препарата. Каждая группа была разделена на подгруппы в соответствии с возрастом: молодая, средняя, старая. Новорожденных крыс содержали с их матерями до 21-го дня от рождения (P21). В группе севофлурана анестезию достигали с помощью газовой смеси (поток кислорода 1 л/мин, воздуха 1 л/мин, концентрация галогенсодержащего анестетика 2,6 Vol.%) в течение 2 часов на 7, 14 и 21 день жизни. Животных контрольной группы подвергали воздействию только кислорода в течение 2 часов. По окончании анестезии крыс возвращали в клетки, где их содержали до достижения соответствующего возраста: ювенильной (P31-37), взрослой (P91-97) или старой стадии (>18 месяцев), после чего оценивали их поведение в водном лабиринте Морриса. Результаты исследования показали, что многократное воздействие севофлурана в постнатальном периоде и до достижения зрелости, возможно, не оказывало влияния на когнитивные функции, однако, многократное использование галогенсодержащих анестетиков приводило к дефициту в пожилом возрасте. Основным механизмом развития негативных последствий может быть сверхэкспрессия тау-белков [73].

Послеоперационная когнитивная дисфункция может быть отнесена к критериям качества оказания медицинской помощи, а именно анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств, особенно при многократном воздействии.

1.3 Влияние экзогенных и эндогенных факторов на длину теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой

Поиски механизмов защиты ДНК от повреждений ведут на протяжении последних десятилетий. Новым направлением в генетике стало изучение эпигенетики, в которой рассматривают влияние различных экзогенных и эндогенных факторов на активность генов без изменений структуры ДНК. В результате многочисленных исследований установлено, что стресс при различных психических расстройствах обладает повреждающим действием на геном [16, 25, 53, 89, 100], ровно, как и анестезия – эпигенетический фактор накопления повреждений ДНК [8, 24, 107, 114].

Известно, что общие анестетики обладают нейротоксичностью, вызывая нарушения метаболизма в митохондриях, кальциевого гомостаза в нейронах и т.п. [8, 19, 107]. Галогенсодержащие анестетики, такие как севофлуран и изофлуран, могут запускать апоптоз нейронов за счет активации каспаз и агрегационной токсичности β -амилоидных пептидов [106]. R. Whittington и соавт. (2011) *in vitro* определили влияние пропофола и дексметомидина на гиперфосфорилирование основного белка внутренней мембраны нейронов – тау-белка в гиппокампе мышей, что в свою очередь приводит к гибели клеток мозга [96]. В связи с полученными данными стали проводить исследования по изучению нейротоксичности каждого отдельного анестетика.

В 2011 году опубликована статья, посвященная изучению повреждения ДНК у пациентов в зависимости от вида анестетика. Цель исследования заключалась в изучении генотоксичности анестетиков. Сравнение проводили среди лиц, которые подвергались воздействиям изофлурана, севофлурана и пропофола. В исследовании участвовало 45 человек, функционального класса по ASA I-II, которым выполняли оперативные вмешательства продолжительностью не более 2 часов. Случайным способом исследуемые были распределены по группам. Используемый лабораторный метод – метод кометного анализа. Взятие крови осуществляли трижды: 1 – до индукции анестезии, 2 – через 2 часа после

начала анестезии, 3 – на следующий день после оперативного вмешательства. По результатам исследования выявлено, что не было статистически значимых различий между группами изофлурана, севофлурана и пропофола через 2 часа после начала анестезии и на следующий день по количеству повреждений ДНК ($p > 0,05$) [36].

В 2023 году был выполнен метаанализ индонезийскими исследователями, посвященный влиянию отработанных анестезирующих газов (ОАГ) на ДНК сотрудников операционной, в том числе врачей-анестезиологов-реаниматологов. ОАГ – это часть газов, таких как закись азота, галогенсодержащие анестетики (изофлуран, десфлуран, севофлуран и др.), которая попадает в воздух операционной через дефекты дыхательных контуров во время анестезии. Даже несмотря на правильную установку систем очистки и вентиляции в операционной, попадание таких газов в атмосферу неизбежно и происходит, как правило, в результате отсоединения дыхательного контура от пациента в месте соединения лицевой маски, надгортанных воздухопроводов или эндотрахеальной трубки. В исследовании проводили оценку повреждений ДНК (общие хромосомные aberrации, образования микроядер, доля ДНК в хвосте кометы). В систематический анализ было включено 29 исследований, общее количество исследуемых – 2732 участника, из них 1405 – в группе, подвергшихся воздействию и 1327 – в группе, не подвергшихся воздействию анестезирующих газов. По результатам обзора и метаанализа сформулированы следующие выводы: ОАГ вызывали повреждения ДНК, наиболее выражено оно у людей, подвергавшихся воздействию анестетиков в течение от 3 до 9 лет. Кроме того, по сравнению с группой, не подвергавшихся воздействию ОАГ, у группы, подвергшихся воздействию газов, наблюдали активизацию перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной способности и активности ферментов (в частности, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) [114].

Новое направление в современной эпигенетике – изучение отдельных ферментов/участков/молекул. Так, еще Н. Muller в 1938 году были открыты

теломеры – концевые участки хромосом, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов. Изучая человеческие фибробласты и их деление *in vitro*, L. Hayflick пришел к выводу, что клетки не могут делиться в среднем более 50 раз. Данное явление назвали «лимитом Хейфлика», но никакого объяснения полученным данным ученый предложить не мог. Спустя 10 лет отечественный ученый академик Российской академии наук Оловников А.М. предложил теорию маргинотомии, объясняющую гипотезу «лимита Хейфлика». Суть маргинотомии состоит в том, что при каждом делении клетки хромосомы укорачиваются вследствие недорепликации последовательностей ДНК на концевых участках этих хромосом [58]. Лишь в 1984 году С. Greider открыла фермент теломеразы, с помощью которой «доставляются» укороченные теломеры и стабилизируется ДНК, что подтвердило теорию маргинотомии А.М. Оловникова [55]. Данное открытие позволило изучить механизмы старения на другом уровне, появилась теломерная теория старения. «За открытие защитных механизмов хромосом от концевой недорепликации с помощью теломер и теломеразы» Е. Blackburn, С. Greider и J. Szostack в 2009 году была присуждена Нобелевская премия в области медицины.

Теломеры – концевые части линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей (рисунок 2). Теломеры человека содержат от 2 до 20 тысяч пар оснований в виде последовательностей TTAGGG. Главные функции теломер: механическая (участие в фиксации хромосом к ядерному матриксу), стабилизационная (если теломеразы нет, то тогда теломеры «защищают» от недорепликации значимые участки ДНК, если теломеразы есть – осуществляется стабилизация разорванных хромосом); гены, находящиеся рядом с теломерами, репрессированы, при значительном укорочении длины теломеры – гены активируются; теломерные участки ДНК выступают в качестве репликометра, то есть при исчезновении теломеразной активности, теломеры «отсчитывают» количество делений клетки. Причем наиболее значимо не то, сколько делений было совершено, а сколько делений осталось у клетки. При критических значениях длины теломеры, она

теряет все свои вышеописанные функции, клеточный цикл нарушается, клетка гибнет. Все эти функции стали основой в исследовании теломерной теории старения [5, 113].

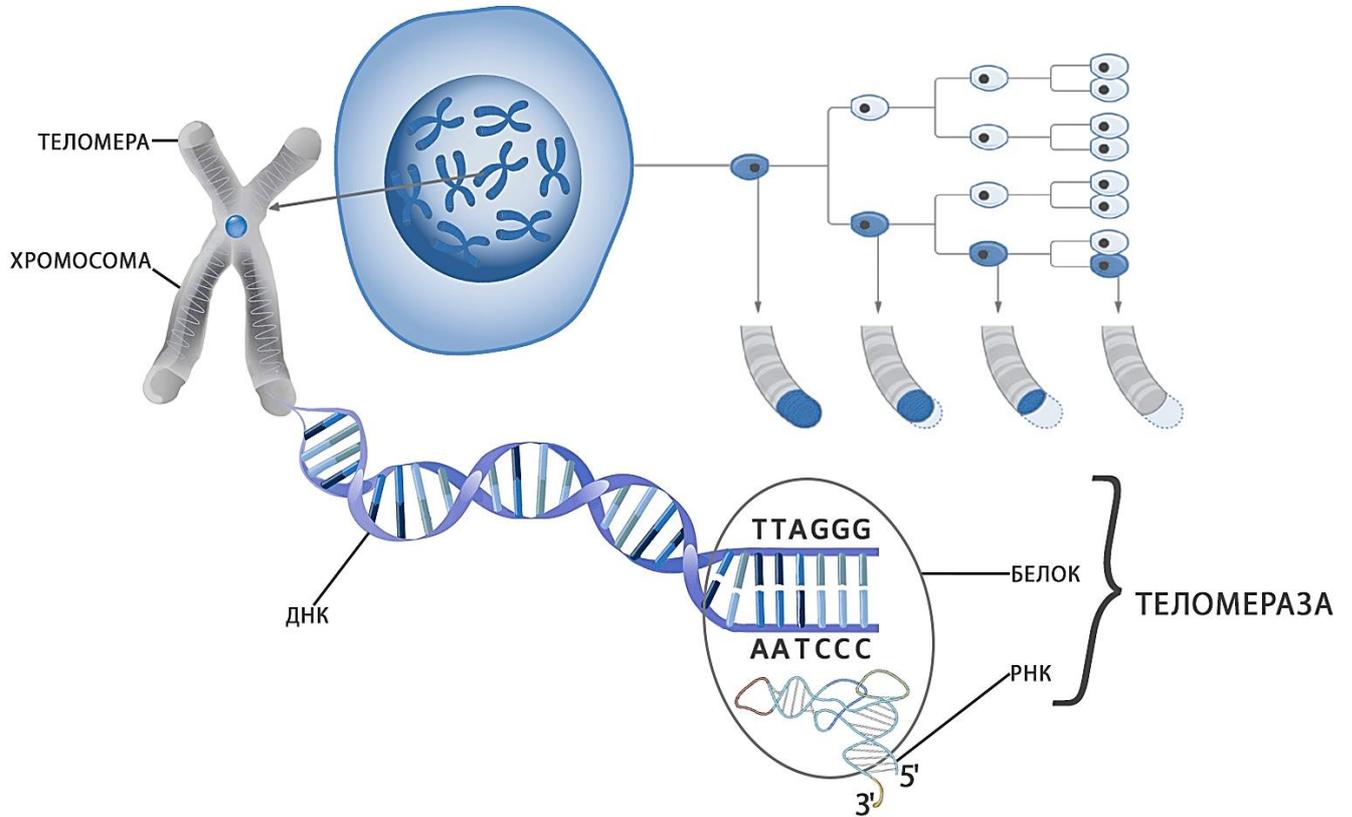


Рисунок 2 – Структура теломерного комплекса

Было доказано, что ДТЛ – предиктор/биомаркер старения, заболеваний и, в том числе, возраст-ассоциированных (диабет, деменция, сердечно-сосудистая патология, онкология) [5, 103, 113]. Чем короче концевые участки ДНК, тем меньше раз клетка сможет делиться, а значит средняя длина находится в критическом значении, что проявляется в старении и гибели клеток. За последние 10 лет опубликовано большое количество статей, посвященных теломерам, теломеразе и оценке взаимосвязи генетических и эпигенетических факторов. Самое важное заключение, сделанное в результате этих исследований – по длине теломер нельзя предположить продолжительность предстоящей жизни, но можно говорить о предполагаемом долголетии [83]. Группы лиц с более короткими

теломерами имеют больший процент смертности от различных причин, в основном – от болезней сердечно-сосудистой системы, диабета, онкологических заболеваний, инфекций, чем в группах с более длинными теломерами в одном возрастном диапазоне [23, 68]. Данные результаты нельзя принимать однозначно в связи с тем, что в человеческой популяции имеется достаточно большой разброс по длине теломер, который зависит как от наследственных факторов, так и от, в широком смысле, окружающей среды: состояния экологии, возникновения травм, социальных и психологических факторов, особенно в пренатальном периоде и раннем дошкольном возрасте. Немаловажным является тот факт, что накопление повреждений ДНК всегда сопровождается укорочением теломер [103].

В электронной базе медицинских и биологических публикаций PubMed с 1950 года по настоящее время опубликовано по ключевому слову «telomere» - 39320 статей, из них за последние 5 лет - 9096. По комбинации ключевых слов «telomere» и «trauma» найдено 104 статьи, «telomere» и «cognitive» - 279. В диссертационном исследовании акцентировано внимание на связь между методом анестезии, использованным в ходе лечения пациентов, и развитием когнитивной дисфункции у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, в связи с чем был произведен поиск по сочетанию слов: «telomere», «cognitive», «trauma» - 12 публикаций, по словам «telomere» и «anesthesia» найдено всего 16 статей. В результате их детального изучения внимание обратили на себя единичные публикации.

В 2023 году китайскими учеными опубликована статья, посвященная систематическому обзору и метаанализу изучения связи теломер и состояния здоровья. Были отобраны 62 статьи для систематического обзора и из них 52 для метаанализа. Наиболее сильная связь между длиной теломер, а именно большей длиной, и развитием новообразований была установлена при остеосаркоме, глиоме, глиобластоме, раке щитовидной железы, раке легких, саркоме мягких тканей, раке почки, лейкемии, хроническом лимфолейкозе, меланоме, множественной миеломе, раке молочной железы. По результатам метаанализа также было выявлено, что имеется корреляция между более длинной теломерой и

снижением риска развития хронической болезни почек, в то же время, длинные теломеры оказались ассоциированы с повышенным риском гипертонической болезни, но сниженным – ишемической болезни сердца. Установлена сильная связь между более длинными теломерами и низким риском развития идиопатического легочного фиброза, интерстициальными заболеваниями легких. Повышенный риск колоректального рака, ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита и метаболического синдрома и пониженный целиакии был также связан с большей длиной теломер. Пониженный риск развития болезни Альцгеймера был связан с большей ДЛТ. Также было отмечено, что не было никакой связи между инфекциями и смертностью [23].

Ученые за последние 5 лет провели перспективные исследования, которые позволяют говорить о корреляции развития когнитивной дисфункции и иных заболеваний с биомаркерами, в том числе теломерами [35, 105].

Испанскими исследователями была выявлена связь между потреблением жиров, когнитивной функцией и длиной теломер лейкоцитов. По результатам работы было доказано, что высокое потребление насыщенных жиров и трансжиров отрицательно сказывается на когнитивных функциях и длине теломер, в то время как употребление в пищу продуктов, богатых омега-3 полиненасыщенными и мононенасыщенными жирными кислотами, сопровождается улучшением когнитивных показателей и менее выраженному укорочению теломер. Учеными предположено, что действие жирных кислот на когнитивные функции и длину теломер реализуется через механизмы окислительного стресса, воспаления и резистентности к инсулину [35].

Нобелевским лауреатом Е.Ереп было доказано, что перинатальный стресс матери влияет на укорочение теломер у ее потомства, а они в свою очередь передают более короткие теломеры уже своему потомству. Важно отметить, что возраст отца влияет на длину теломер у новорожденного в большей степени, чем матери. Это связано с тем, что сперматогонии могут делиться, продуцируя новые сперматогонии, или начать дифференцировку, которая приведет к зрелым сперматозоидам в течение всей жизни мужчины, а количество яйцеклеток

ограничено внутриутробным развитием плода [51, 64, 80]. В конечном итоге был сформирован патологический круг у человека с начала его онтогенеза: пренатальный стресс матери приводил к трудностям развития в раннем детстве, возможному негативному влиянию на стволовые клетки, что в свою очередь приводило в подростковом возрасте к частому началу психических расстройств, связанных со стрессом, коротким теломерам в крови и низкому уровню теломеразы в гиппокампе, к зрелому возрасту у таких лиц была сформирована триада (стресс, многократное укорочение теломер, психические расстройства) [43].

А. Lautarescu (2020) показал, что материнский стресс негативно влияет на когнитивные функции потомства, при этом возрастает риск развития поведенческих, эмоциональных и когнитивных психических заболеваний у потомства, в большинстве случаев проявляющиеся депрессией, тревожностью, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, иными расстройствами поведения. Исследования доказали, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система играет важную роль в реализации влияния материнского стресса на мозг плода. Кроме того, исследования визуализации мозга *in vivo* показывали, что материнский стресс связан с изменениями в лимбических и лобно-височных сетях, а также в функциональных и микроструктурных связях, связывающих их. Структурные изменения включают истончение коры и увеличение миндалевидной железы [65].

Множество исследований доказывают, что стресс (физический и/или психический) сопровождается нарушением структуры ДНК. Определена связь между психическими заболеваниями, которые сопряжены с когнитивными нарушениями и истощением теломер. С. Chen с коллегами провел проспективное исследование. Были отобраны 1820 когнитивно здоровых людей, которых распределяли по полу (мужчины/женщины), расе (негроиды/европеоиды) и по возрасту (<55, 55-64, 65-74, 75-84 и ≥ 85 лет), а также региону проживания. Через 10 лет после начала исследования повторно обследованы только 614 участников, у которых определили длину теломер лейкоцитов. Длину теломер определяли с

помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для оценки когнитивного статуса во время исследования использовали такие методики, как тесты на беглость речи и письма, тест, разработанный Консорциумом по созданию регистра пациента с болезнью Альцгеймера, которые проводили каждые 2 года. Во всех тестах низкие баллы указывали о низких показателях когнитивной функции. Из первоначальных 1820 участников 55% составляли женщины, 39% были негроидной расы, средний возраст составлял 63 (57; 70) года. Женщины имели более длинные показатели теломер и лучшие результаты когнитивных тестов. Также, лучшие показатели нейропсихологического тестирования показывали лица негроидной расы, нежели представители европеоидной. У 92 лиц из 614 ДТЛ стала больше, а у остальных короче. У лиц с меньшим истощением или увеличением ДТЛ была лучшая вербальная беглость и исполнительная функция [26].

Одно из важных исследований взаимосвязи между анестезией и длины теломер лейкоцитов было опубликовано в 2023 году [24]. Команда ученых из Китая обследовали 100 пациентов от 18 до 80 лет, физического статуса по классификации ASA I-II, которым предстояли плановые оперативные вмешательства. У всех пациентов определяли ДТЛ до операции, массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Было осуществлено распределение по полу и разнице по биспектральному индексу (Bispectral index/BIS) до и после индукции анестезии. Для статистической обработки результатов использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. Зависимость дозы пропофола и ДТЛ была оценена с помощью критерия Пирсона. В результате исследования установлено, что доза пропофола четко коррелировала с длиной теломер лейкоцитов ($p < 0,001$), массой тела ($p = 0,004$); полом ($p = 0,004$) и разницей BIS до и после индукции анестезии ($p = 0,029$). Доза пропофола для индукции анестезии требовалась меньше у людей с более короткими теломерами. Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что ДТЛ можно использовать как биомаркер для подбора необходимо достаточной дозы пропофола для индукции анестезии.

Дальнейшее изучение генетики в анестезиологии и реаниматологии – перспективное и актуальное научное направление. С помощью новых данных подход к оказанию медицинской помощи выходит на более высокий уровень, отвечая требованиям персонализированного подхода и безопасности пациента во время лечения.

1.4 Заключение по обзору литературы

В литературе имеются многочисленные данные о когнитивной дисфункции у лиц, получивших тяжелую сочетанную травму. При поступлении в стационары или обращении за медицинской помощью больше половины пациентов имеют исходные нарушения. Диагностика различных вариантов когнитивной дисфункции, уровня тревоги и депрессии, порой затруднительна в связи с разнообразием клинических проявлений, соматическим статусом пациента, технической невозможностью предоперационного тестирования всех пострадавших. В результате позднего выявления когнитивных и психоэмоциональных расстройств возможно развертывание полноценного ПТСР различной степени выраженности. Наиболее перспективным направлением в диагностике и лечении пациентов с изменениями психоэмоционального фона является комплексная психологическая помощь.

По данным публикаций даже однократное воздействие анестезии может спровоцировать развитие ПОКД. В настоящее время, большинство исследователей склонны к мнению, что общая анестезия приводит к когнитивному дефициту различной степени выраженности, а пик нарушений выявляют через 1,5 года после воздействия. В то же время, применение регионарных методов анестезии не сопряжено с увеличенным риском развития когнитивной дисфункции. Увеличение количества проведенных у одного пациента анестезий требует новых подходов к изучению психического статуса у различных когорт пациентов после многократных анестезий. Отдаленные

результаты влияния анестезии на когницию не всегда можно отследить по различным причинам. Изменения когнитивной функции прямо связаны со снижением качества жизни пациента. Послеоперационную когнитивную дисфункцию можно рассматривать как один из критериев качества проведенной анестезии.

Имеющиеся на сегодняшний день нейропсихологические тесты не всегда в полном объеме могут выявить нарушения, так как обладают определенной чувствительностью и специфичностью. Так, тесты оценки когнитивной функции не затрагивают изучение уровня тревоги и депрессии, с помощью теста HADS не представляется возможным изучить психоэмоциональный статус пациента. Результаты всех проведенных исследований связи анестезии и когнитивной функции основываются на тех тестах, которые выбирал исследователь, ориентируясь на собственный опыт или опыт коллег, чувствительность и специфичность тестов. Отсутствие единого и комплексного нейропсихологического тестирования представляет собой медицинскую проблему, которая влечет за собой необходимость более детального изучения применения тестирования у пациентов, разработку рекомендаций по предоперационному нейропсихологическому тестированию.

Влияние психического и физического здоровья четко коррелирует с накоплениями повреждений ДНК. Одно из важных направлений в медицине – молекулярно-генетические исследования. Изучение теломер – новая область эпигенетики. В результате многочисленных исследований установлено, что ДТЛ имеет выраженную корреляцию с повреждающими факторами. Чем выраженнее когнитивная дисфункция – тем короче теломеры. В области анестезиологии данные о связи анестезии и генетических повреждениях немногочисленны. Отдельное внимание заслуживает исследование прямой связи необходимой дозы пропофола и длины теломер лейкоцитов. Исследований о связи других анестетиков, сравнении видов и методов анестезии, количества проведенных анестезий у пациента и изменениями длины теломер лейкоцитов, на сегодняшний день, нет.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика работы

Диссертационное исследование выполнено на базе клиник военной анестезиологии и реаниматологии, военно-полевой хирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в период с октября 2022 по октябрь 2024. Общий дизайн работы представлен на рисунке 3.

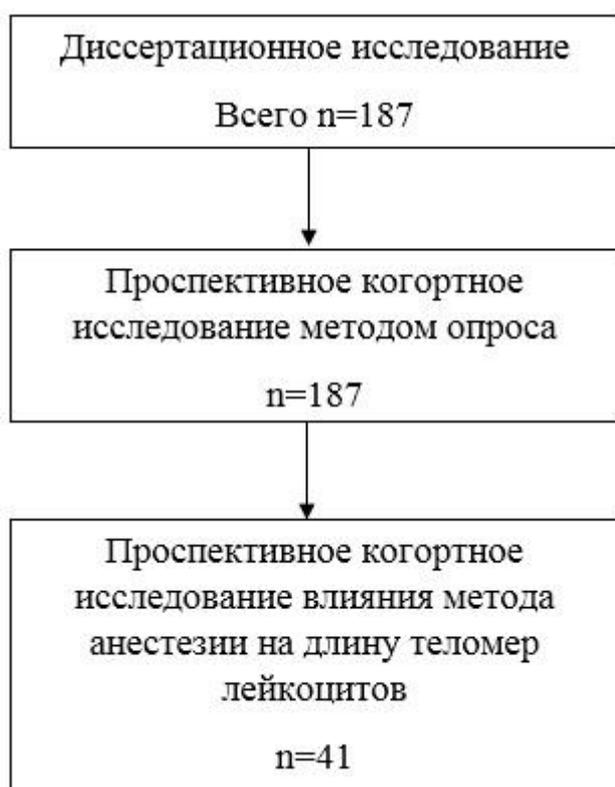


Рисунок 3 – Общий дизайн диссертационного исследования

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол заседания №303 от 27 мая 2025 года).

Все этапы диссертационного исследования проходили в полном соответствии с положениями Хельсинской декларации. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на проведение медицинских манипуляций, получено от каждого пациента.

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.

Ограничениями данного диссертационного исследования были отсутствие контрольной группы, а также дихотомической оценки, учитывая выбранную когорту (лица молодого возраста без коморбидной патологии).

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

Для диссертационного исследования совместно с ведущими специалистами Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН был подобран ряд нейропсихологических тестов, с помощью которого за минимально затраченное время проводили комплексную оценку когнитивной функции, уровней тревоги, депрессии и психоэмоционального состояния. На данный способ тестирования получено удостоверение на рационализаторское предложение №15544/5 от 02.04.2024 года «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий» (рисунок 1 в приложении А).

Учитывая особенности выбранной когорты, были подобраны тесты, позволяющие провести скрининговую оценку имеющихся изменений когнитивного статуса. Все используемые тесты в предложенном пакете являются стандартными, с уже доказанной валидностью, специфичностью и чувствительностью, что не требовало дополнительного подтверждения эффективности тестов. Помимо определения когнитивной функции, дополнительно были включены тесты на тревогу, депрессию и психоэмоциональный фон в связи с тем, что эмоциональное состояние связано напрямую с исполнительностью, также в периоперационный период именно комплексная оценка всецело освящает состояние высшей нервной деятельности, что может быть критерием качества проведенной анестезии и лечения.

Исследование состояло из 4 этапов. На первом этапе произведены отбор пациентов для исследования, 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, с целью исключения остаточного влияния препаратов, используемых для анестезии, на результаты тестирования.

При формировании выборки были применены следующие 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 [15]; требуемые оперативные вмешательства на нижних конечностях; возраст пациента от 18 до 44 лет; уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 15 баллов.

Критериями невключения были: 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 Sequential Organ Failure Assessment (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.

В соответствии с выбранными критериям в диссертационное исследование были включены 187 пациентов. Дизайн первого проспективного исследования представлен на рисунке 4. Проведена их 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: 4 пациента – в связи с развитием осложнения основного заболевания (флеботромбоз), 2 – по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании, 11 – в связи с переводом в другой стационар. Соответственно, на 2 этапе исследования в первой группе были получены данные 87 пациентов, во второй – 83 (рисунок 4). 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.

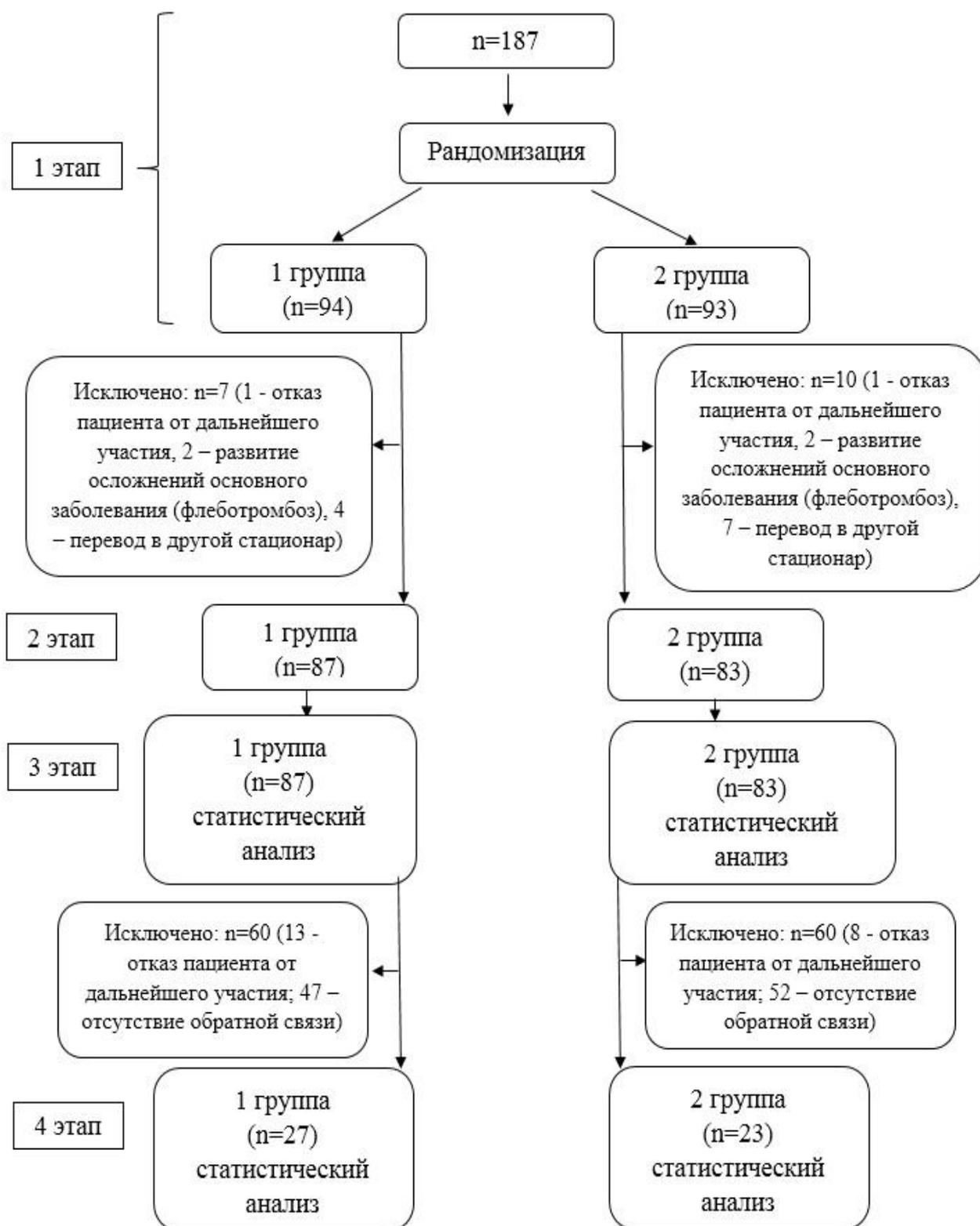


Рисунок 4 – Дизайн первого проспективного исследования

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 отличавшиеся 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 (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов при поступлении (Me (Q1; Q3))

Исследуемый параметр	1 группа n=94	2 группа n=93	Уровень значимости, p
Возраст, лет	27 (24; 32)	27 (24; 31)	p=0,601
Рост, см	172,5 (169; 176)	172 (169; 177,5)	p=0,796
Вес, кг	75 (70; 84)	78 (71; 84)	p=0,315
Риск по ASA III, n (%)	45 (51,7 %)	42 (50,6 %)	p=0,746
Шкала ISS, баллы	10 (10; 11)	11 (10; 11)	p=0,877
Шкала SOFA, баллы	1,5 (1;2)	2 (1;2)	p=0,417
Индекс PaO_2/FiO_2 , баллы	359 (342; 374)	364 (343,5; 384)	p=0,413
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	177 (148; 214)	184 (148,5; 262,5)	p=0,787
Общий билирубин, мкмоль/л	10 (9; 12)	10 (9; 11,5)	p=0,746
Креатинин, мкмоль/л	62 (54; 74)	62 (54; 71,5)	p=0,485
АД среднее, мм. рт.ст.	78 (74; 84)	76 (71,5; 84)	p=0,351
Уровень гемоглобина, г/л	86,5 (82; 98)	89,5 (82; 98)	p=0,791

Продолжение таблицы 1

Исследуемый параметр	1 группа n=94	2 группа n=93	Уровень значимости, p
Уровень эритроцитов, 10 ¹² /л	3,5 (3,2; 3,9)	3,6 (3,2; 3,95)	p=0,775
Гематокрит, %	34 (32; 36)	35 (30; 36,5)	p=0,682

2.2.1 Методика оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий

Предложенный способ тестирования для пациентов, используемый в диссертационном исследовании, представлен в приложении Б. Нейropsychологическое тестирование состоит из последовательного выполнения 5 заданий: тест 1 – опросник Mini-Mental State Examination (MMSE), тест 2 и 3 – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and depression Scale, HADS), тест 4 – тест диспозиционного оптимизма (Life Orientation Test, LOT), 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.

Тест 1. Краткая шкала оценки когнитивной функции MMSE.

На основании теста определяли внимание, память, восприятие, счет, ориентацию во времени и пространстве, выполнение операций из трех действий, чтение, письмо и копирование изображения. Для определения ориентации во времени и пространстве пациент называл день, месяц и год, а также страну, город, учреждение и этаж, где он находился на момент тестирования. Оценку восприятия производили с помощью повторения названных слов исследователем (таких как «карандаш», «дом», «земля», «дверь», «телефон»). С помощью

математического вычитания чисел (например, от 100 просили последовательно отнимать 7) определяли концентрацию внимания. Память оценивали с помощью повторного произнесения ранее названных слов. Выполнение операций из трех действий представляло собой последовательное совершение заданий (взять ручку, сложить бумагу, нарисовать круг). Речь и письмо оценивали с помощью повторения сложных грамматических фраз («Никаких если, и или но»). Суммирование результатов трактовали следующим образом: 29-30 баллов – нет нарушений, 28 – легкие когнитивные нарушения, 25-27 – умеренные когнитивные нарушения, 20-24 – легкое стойкое снижение когнитивной функции (легкая деменция), 10-19 – умеренное стойкое снижение (умеренная деменция), <10 – тяжелое снижение (тяжелая деменция) [6, 47].

Тесты 2 и 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Шкала содержит 14 вопросов, по 7 для определения уровня тревоги и депрессии. Каждому вопросу соответствует 4 ответа. Пациент выбирал тот ответ, который подходил его состоянию на момент исследования. При интерпретации результатов выделяли в каждой подшкале 3 области значений: 0-7 баллов – норма (отсутствие выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, более 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия [1].

Тест 4. Тест диспозиционного оптимизма.

Диспозиционный оптимизм – это когнитивная личностная установка ожидания относительно будущего. Более высокий индекс говорит об оптимистичном отношении к решению задач/ситуаций, а также связан с меньшей частотой депрессии и психологическим благополучием. Поскольку данный показатель является личностным, определение его было однократным. Максимальное количество баллов по данному тесту – 32. Чем больше индекс, тем более выражена склонность к выбору оптимальной копинг-стратегии, вносящая значительный вклад в скорость и качество выздоровления [4].

Тест 5. Тест психоэмоционального статуса.

Уровень напряженности базовых психических состояний (психологической комфортности, активации, напряжения, уровня интереса и эмоционального тонуса) определяли с помощью опросника психического статуса (адаптированный тест САН). Максимальное количество баллов по каждому признаку 21. Чем ниже индекс, тем ближе к оптимуму преодоления ситуации/стресса у пациента соответственно [10, 18].

2.2.2 Описание методик проведения общей комбинированной и сочетанной анестезий

В предоперационную подготовку пациента входило детальное изучение истории болезни, анамнеза жизни и заболевания, жалоб пациента, оценка лабораторных и инструментальных исследований. У всех пациентов из лабораторных исследований присутствовали результаты клинического и биохимического (креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСаТ), аланинаминотрансфераза (АЛаТ), общий билирубин с фракциями, общий белок, электролиты K^+ , Cl^- , Na^+ , глюкоза) анализов крови, коагулограммы, из инструментальных – компьютерная томография (КТ) головного мозга, рентгенография и/или КТ органов грудной полости, рентгенография нижних конечностей, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. По результатам инструментальных исследований ни у одного из пациента не было выявлено патологии, которая соответствует критериям исключения из исследования. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений (полученная травма сроком менее 1 месяца, длительная иммобилизация, множественные переломы трубчатых костей) всем пациентам была назначена антикоагулянтная терапия в профилактических дозах (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ).

Премедикация в виде превентивной анальгезии (в том числе опиоидные анальгетики), назначения психотропных препаратов (лекарственные препараты из группы бензодиазепинов, барбитуратов, бутирофенолов (дроперидол),

дексмедетомидин), профилактики анафилактических и анафилактоидных реакций немедленного типа (глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты) не была назначена ни одному из пациентов.

Всем пациентам обеих групп проводили стандартный интраоперационный мониторинг, включающий контроль оксигенации (пульсоксиметрия, измерение содержания кислорода, концентрации CO_2 и ингаляционных анестетиков во вдыхаемой и выдыхаемой газовоздушной смеси), мониторинг вентиляции (капнография, установка тревог разгерметизации дыхательного контура и предельно допустимых значений уровня давлений в дыхательных путях на аппарате ИВЛ), контроль системы кровообращения (неинвазивное измерение систолического и диастолического АД не реже 1 раза в 5 минут, ЧСС, ЭКГ во II стандартном отведении), термометрию.

Технические ошибки (несвоевременно выявленные проблемы в работе наркозно-дыхательной аппаратуры и приборов мониторинга, разгерметизация дыхательного контура, поломки ларингоскопа, прекращение газоснабжения), человеческие ошибки в виде неправильного расчета доз анестетиков, ошибочного введения и/или назначения лекарственных препаратов, случайных подмен шприцов с лекарственными средствами, преждевременной или непреднамеренной экстубации, отсоединения внутривенной линии, неадекватно рассчитанного объема инфузионной терапии, смещения эндотрахеальной трубки – данные критические инциденты не были зарегистрированы при проведении анестезии ни у одного из пациента. Никто из пациентов не требовал интраоперационного назначения вазопрессорных и антиаритмических лекарственных препаратов, а также коллоидных растворов.

В группе ОКА всем пациентам проводили преоксигенацию 100% кислородом в течение 5 минут, индукцию 1% пропофолом в дозе 1,5-2,0 мг/кг (в среднем суммарная доза составила 150 ± 20 мг), фентанил 3-5 мкг/кг. Миорелаксацию достигали путем введения рокурония бромидом в дозе 0,6 мг/кг. Затем выполняли интубацию трахеи однопросветной трубкой. Поддержание анестезии осуществляли газо-воздушной смесью в виде ингаляционного

анестетика севофлуран/кислород, поток 1 л/мин, фракция кислорода 30-35%, минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) севофлурана достигали до 2,0 – 2,5 Vol.% галогенсодержащего анестетика, парциальное давление выдыхаемого углекислого газа регистрировали на уровне 35-45 мм рт.ст.; с целью поддержания анальгезии повторно вводили фентанил по 0,1 мг каждые 25-30 минут, при необходимости обеспечение миоплегии достигали дополнительным введением рокурония бромида в дозе 0,15 мг/кг. Общий объем инфузионной терапии составлял 1-1,5 л сбалансированных кристаллоидных растворов.

В группе сочетанной анестезии выполняли блокаду периферических нервов поясничного и крестцового сплетений: блокады бедренного нерва и седалищного нерва.

Для визуализации бедренного нерва датчик ультразвуковой навигации (УЗ-навигации) располагали дистальнее паховой складки (визуализация по короткой оси). Находили бедренную артерию, латеральное расположение в мышечной лакуне бедренного треугольника бедренный нерв и *m. iliopsoas*. Подведение иглы для проводниковой анестезии Стимуплекс (Stimuplex, B.Braun (Германия)) осуществляли при продольном сканировании, контроль распространения местного анестетика вокруг нерва осуществляли визуально.

Блокаду седалищного нерва осуществляли дистальным способом. Визуализировали в подколенной ямке большеберцовую артерию и большеберцовый нерв, смещаясь латеральнее, определяли разделение седалищного нерва на большеберцовый и общий малоберцовый нервы. Далее смещаясь проксимально, выбирали наиболее удобное место для блокады седалищного нерва. Для регионарных блокад использовали раствор местного анестетика ропивакаина 0,75% в суммарной дозе 200 ± 25 мг (максимальная доза 225 мг). Седацию осуществляли введением пропофола 1% в дозе 400-500 мг за время операции инфузодомом, что соответствовало анестетической дозировке 4-12 мг/кг/ч. Объем инфузии составлял 1-1,5 л кристаллоидных растворов.

У всех пациентов во время оперативного вмешательства отмечали синусовый ритм по данным ЭКГ, нормотермию ($36,5^{\circ}$ - $37,2^{\circ}\text{C}$), показатели

сатурации, измеренной с помощью пульсоксиметрии, соответствовали диапазону 95-100%. В послеоперационном периоде был проведен контроль кровопотери, анемического синдрома и системы гемостаза у всех пациентов, никто не требовал назначения компонентов и препаратов крови (эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата). Всем пациентам в послеоперационном периоде был дополнительно назначен кетопрофен 100 мг внутривенно однократно.

2.3 Характеристика проспективного когортного исследования влияния метода анестезии на длину теломер лейкоцитов

Исходя из расчета заданной статистической мощности 80% и ошибки α 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. Однако по техническим причинам (смена оборудования) первичный набор в группы был приостановлен. 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 пациента в стационар, 2 этап – через 4 недели с момента начала лечения. В связи с переводом в другую медицинскую организацию 11 человек были исключены из исследования (4 пациента в группе ОКА и 7 в группе РА). В 1 группе было 14 пациентов, во 2 – 16 пациентов. Взятые образцы крови направляли для исследования в лабораторию молекулярно-генетического центра научно-исследовательского центра (НИЦ) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Дизайн второго проспективного исследования представлен на рисунке 5.

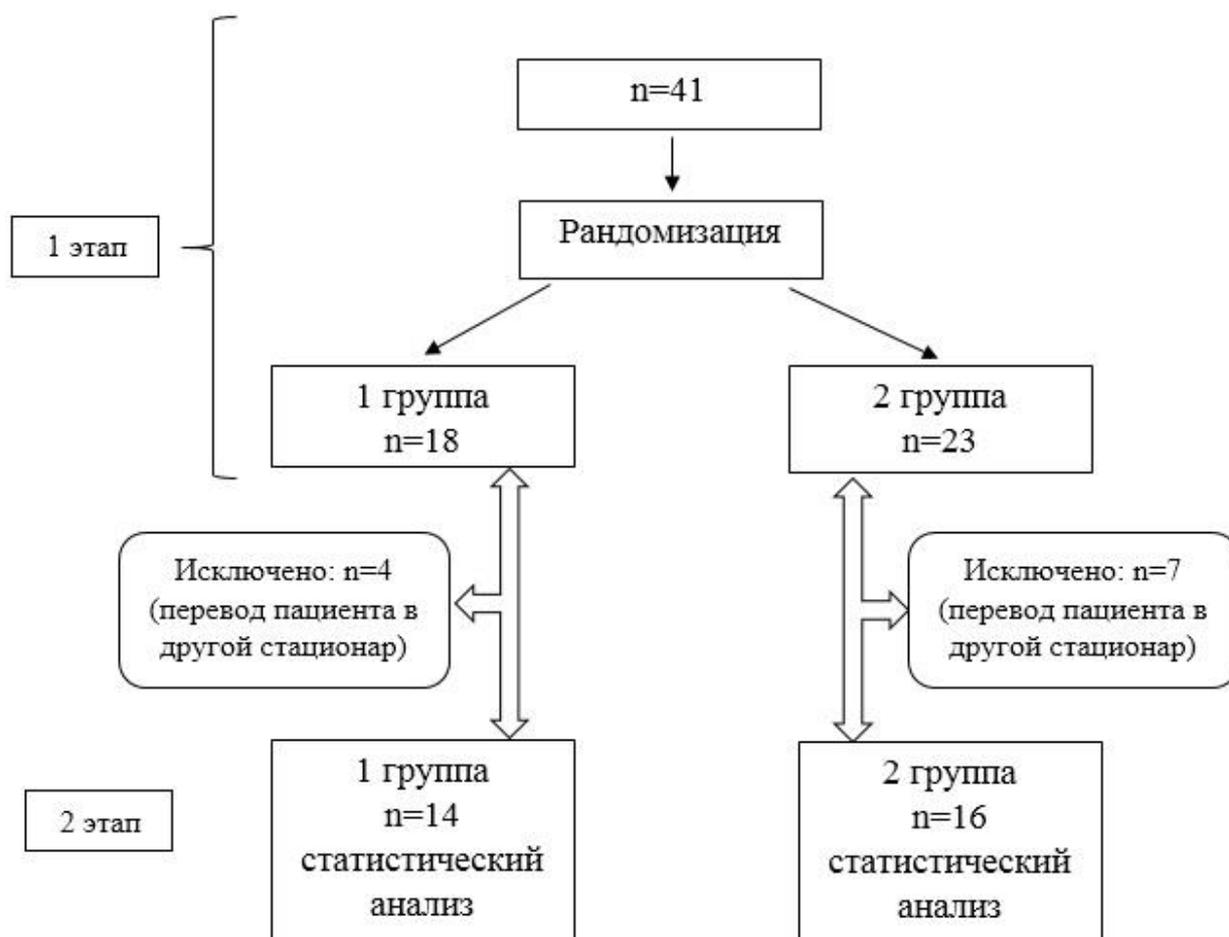


Рисунок 5 – Дизайн второго проспективного когортного исследования изучения теломер лейкоцитов

Для проведения анализа использовали свежую цельную кровь, взятую из периферической вены в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one (Австрия)). Образцы были подвергнуты процедуре селективного лизиса эритроцитов с помощью раствора гемолитика (ФГБН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия)). Гемолитик был селективно гипотоничным по отношению только к эритроцитам, осмотическое давление приводило к разрыву их клеточной мембраны, при этом интактные лейкоциты формировали осадок на дне пробирки. Экстракцию тотальной ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови выполняли набором (Биолабмикс (Россия)) для выделения геномной ДНК из клеток. Принцип действия набора основан на селективной сорбции нуклеиновых кислот из предварительного лизированного образца на

кремниевой мембране с последующей промывкой и элюцией очищенного продукта. Выделенную ДНК помещали на хранение в морозильную камеру при температуре -20°C . Определение абсолютной длины теломер в геномной ДНК исследуемых образцов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на амплификаторе ДТ-Прайм (ДНК-Технология (Россия)) по методу, предложенному O'Callaghan [20] в модификации НИЦ ВМедА им. С.М. Кирова [101]. В норме у лиц молодого возраста ДТЛ составляет от 6 до 12 килобаз (1 килобаза (кб) равна 1000 пар нуклеотидов).

2.4 Статистический анализ

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследования, 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты оценки 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. Снижение респираторного индекса было обусловлено не полностью компенсированной кровопотерей. Уровень гемоглобина у пациентов при поступлении составлял 89 (82; 98) г/л. Показатель венозной сатурации 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 (тест MMSE). 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 (рисунок 6). 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.

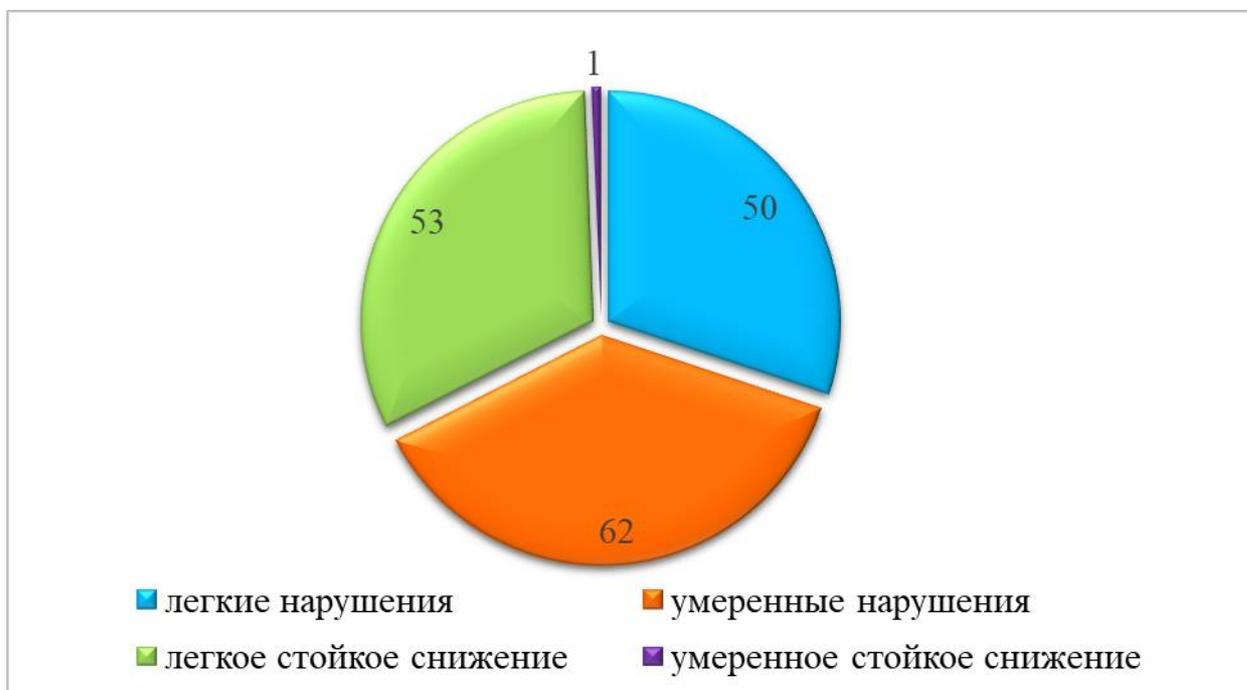


Рисунок 6 – Распределение пациентов с исходными нарушениями когнитивной функции по тесту MMSE

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 ± 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 в сформированных группах обнаружено не было, что свидетельствует об их сравнимости (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты нейропсихологического тестирования при поступлении (Me (Q1; Q3))

Изучаемый признак	Всего n=187	1 группа (n=94)	2 группа (n=93)	Сравнение 1 и 2 групп, p
Когнитивная функция (тест MMSE), балл	26 (24; 28)	25,5 (23; 28)	26 (25; 28)	p=0,170
Тревога (тест HADS), балл	6 (5; 8)	7 (5; 8)	6 (5; 8)	p=0,238
Депрессия (тест HADS), балл	6 (5; 7)	6 (4; 8)	5 (5; 6)	p=0,344
Психологическая активация (тест САН), балл	12 (10; 14)	12 (10; 14)	12 (10; 14,5)	p=0,301
Интерес (тест САН), балл	13 (11; 15)	13 (11; 15)	12 (11; 15)	p=0,422
Эмоциональный тонус (тест САН), балл	13 (11; 15)	12 (11; 14)	12 (10; 15)	p=0,559
Психологическое напряжение (тест САН), балл	12 (11; 14)	12 (11; 14)	12 (11; 14)	p=0,358
Психологическая комфортность (тест САН), балл	12 (11; 14)	12 (11; 14)	12 (11; 14)	p=0,205
Диспозиционный оптимизм (тест LOT), балл	27 (24; 29)	27 (24; 29)	28 (24; 30)	p=0,253

3.2 Результаты оценки влияния 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 после поступления переносил от 9 до 11 оперативных вмешательств. Статистически значимых различий между группами по количеству и виду проведенных оперативных вмешательств на этапах за 2 и за 4 недели лечения не было (таблица 3). Выраженность болевого синдрома при поступлении у всех пациентов по визуально-аналоговой шкале была на уровне 4 (4; 5) баллов, что соответствует умеренной боли.

Таблица 3 – 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	10 (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 пациентов в стационар в группах стали фиксировать улучшения когнитивной

функции, снижение уровня тревоги и депрессии. Также регистрировали тенденцию к снижению индексов психоэмоционального статуса.

Статистический анализ по критерию Фридмана в каждой из групп показал наличие достоверных внутригрупповых различий во всех связанных выборках ($p < 0,001$). Дальнейшее попарное сравнение полученных данных внутри групп проводили с поправкой Монте-Карло.

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). При сравнении исходных данных и через 3 месяца с момента перевода пациентов на реабилитацию 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 (таблица 1 в приложении В). 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 (таблица 2 в приложении В).

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 4). 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 ($p=0,362$) (таблица 4).

Таблица 4 – 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)	$p<0,001$

Продолжение таблицы 4

Изучаемый признак	Через 2 недели		Значение p
	ОКА	РА	
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

На 3 этапе исследования при сравнении показателей нейропсихологического тестирования при поступлении в медицинскую организацию 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 ± 1 баллов, что соответствует легким и умеренно выраженным нарушениям, а также 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 (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты нейропсихологического тестирования на 3 этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Изучаемый признак	Через 4 недели		Значение p
	ОКА	РА	
Когнитивная функция (тест MMSE)	28 (27; 29)	28 (27; 29)	p=0,280

Продолжение таблицы 5

Изучаемый признак	Через 4 недели		Значение p
	ОКА	РА	
Тревога (тест HADS), балл	3 (2; 7)	3 (2; 6)	p=0,131
Депрессия (тест HADS), балл	2 (1; 7)	2 (1; 5)	p=0,262
Психологическая активация (тест САН), балл	8 (7; 9)	5 (4; 6)	p<0,001
Интерес (тест САН), балл	7 (5; 8)	5 (4; 6)	p<0,001
Эмоциональный тонус (тест САН), балл	7 (5; 8)	5 (4; 6)	p<0,001
Психологическое напряжение (тест САН), балл	7 (5; 8)	5 (4; 6)	p<0,001
Психологическая комфортность (тест САН), балл	5 (4; 6)	4 (3; 5)	p<0,001

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 6).

Таблица 6 – Результаты нейропсихологического тестирования на 4 этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Изучаемый признак	Через 4 месяца		Значение p
	ОКА	РА	
Когнитивная функция (тест MMSE), балл	28 (28; 29)	29 (29; 29)	p=0,02
Тревога (тест HADS), балл	4 (3; 6)	3 (2; 4)	p=0,018
Депрессия (тест HADS), балл	4 (3; 4)	2 (1; 3)	p<0,001
Психологическая активация (тест САН), балл	6 (4; 6)	5 (3; 6)	p=0,073
Интерес (тест САН), балл	7 (6; 7)	4 (3; 5)	p<0,001
Эмоциональный тонус (тест САН), балл	6 (5; 6)	3 (3; 4)	p<0,001
Психологическое напряжение (тест САН), балл	5 (5; 6)	4 (3; 5)	p<0,001
Психологическая комфортность (тест САН), балл	8 (7; 9)	4 (4; 6)	p<0,001

3.3 Результаты анализа влияния метода анестезии на изменение длины 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 7).

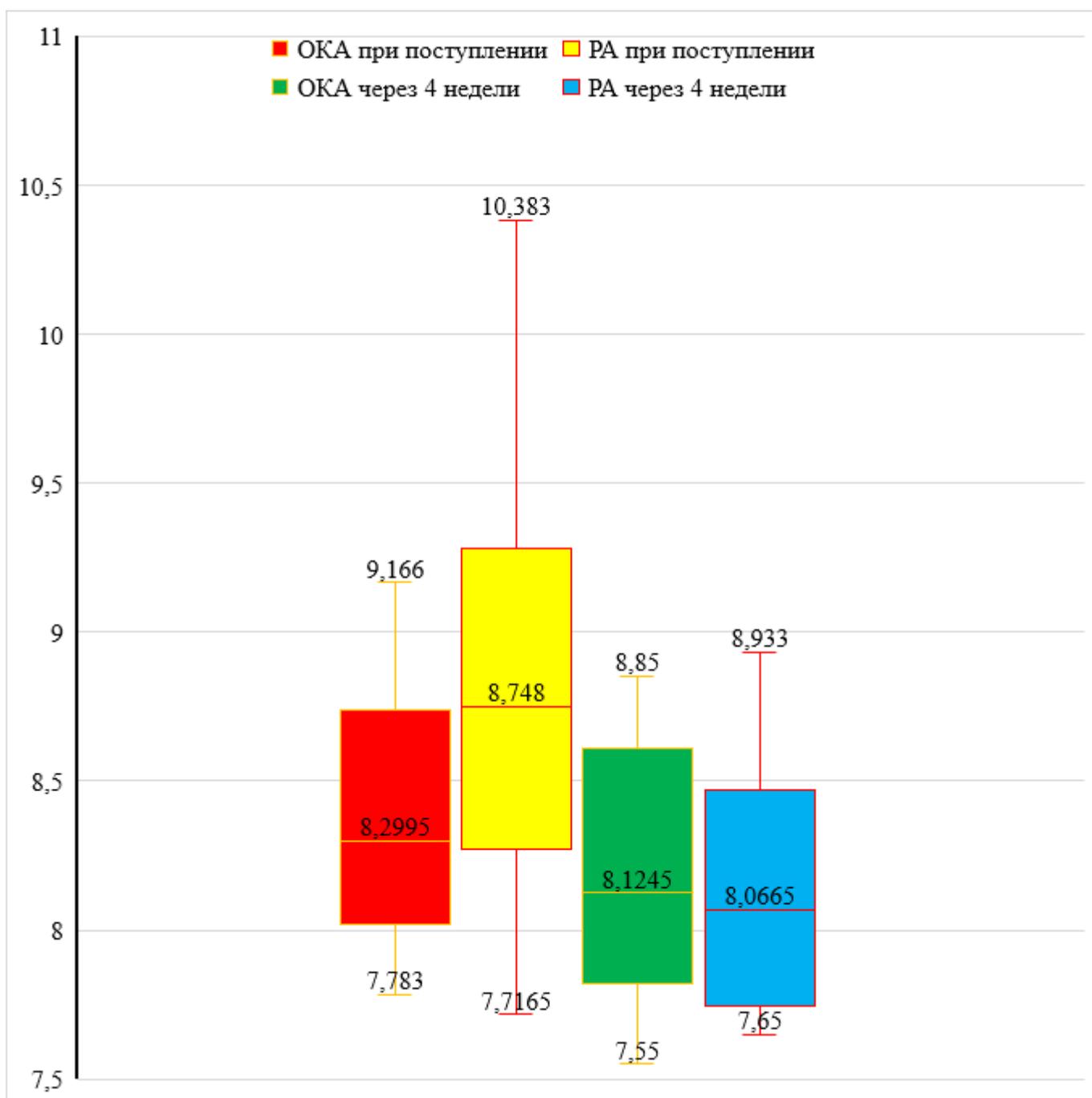


Рисунок 7 – Распределение абсолютных длин теломер лейкоцитов в группах при поступлении и через 4 недели

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 7).

Таблица 7 – 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
2 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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы приоритетным направлением в анестезиологии стала периоперационная оценка когнитивного статуса пациентов. При подозрении на нарушения когнитивной функции, повышенный уровень тревоги или депрессии, при изменении личности пациента перед врачом-анестезиологом-реаниматологом стоит задача – провести технически несложную оценку когнитивного статуса в контексте предоперационной подготовки пациента и при необходимости направить на консультацию к профильному специалисту с целью уточнения клинического диагноза выявленного состояния. По современным рекомендациям для постановки диагноза «послеоперационная когнитивная дисфункция» необходимо дооперационное тестирование пациента [59]. Многие нейропсихологические тесты зарекомендовали себя в качестве эффективного метода скрининга, однако, на данный момент, нет единого алгоритма тестирования, позволяющего одномоментно определить различные отклонения функций высшей нервной деятельности.

Одной из задач данного диссертационного исследования был подбор пакета нейропсихологических тестов, позволяющих комплексно оценить когнитивные функции в периоперационный период. Учитывая особенности изучаемой когорты, наличие тревоги, депрессии, а также эмоциональный фон пациента в значительной мере оказывают влияние на скорость и эффективность лечения. Так, в исследовании S.Wang с соавт., показана прямая связь между депрессией и послеоперационной болью и слабостью [34], а A.Chen доказал увеличенный риск послеоперационного делирия у пациентов с имеющейся депрессией и тревогой перед оперативным вмешательством [95]. Таким образом, в пакет тестов вошла госпитальная шкала тревоги и депрессии (тест HADS).

Немаловажным является тот факт, что зачастую на предоперационный осмотр отведено ограниченное количество времени в связи с тяжестью состояния пациента или увеличенным потоком больных, требующих срочного оказания медицинской помощи. В результате, как правило, регистрируют уже

послеоперационные когнитивные изменения, чаще всего представляющие собой делирий и агитацию [85]. Какой вид и метод анестезии выбрать для пациента с когнитивными нарушениями – непростая задача для врача-анестезиолога-реаниматолога, зависящая от многих факторов, начиная от исходного состояния больного, владения навыками регионарных блокад и заканчивая материально-техническим обеспечением стационара.

Наряду с традиционным проведением однократного оперативного вмешательства, в настоящее время наблюдается тенденция к многоэтапному хирургическому лечению, что влечет за собой проведение многократных анестезий. В таких условиях, с целью минимизации влияния анестезии на пациента, в том числе на его когнитивный статус, перед анестезиологом стоит проблема выбора вида и метода анестезии. В настоящее время, многие врачи-анестезиологи-реаниматологи пренебрегают выполнением регионарных блокад по ряду причин, отдавая предпочтение общей анестезии.

В проведенном проспективном исследовании методом опроса был изучен исходный когнитивный статус у раненных с тяжелой сочетанной травмой. Полученные данные свидетельствуют о большой доле (88,8%) поступающих с уже имеющимися нарушениями различной степени выраженности. При этом, наименее выраженным, по сравнению с другими изучаемыми параметрами, являлся уровень депрессии у такой когорты пациентов. Вероятно, это связано с осознанием пациентом отсутствия опасности для жизни и наличия перспектив дальнейшего лечения. Несмотря на существование исходных ментальных изменений, личностная установка в виде диспозиционного оптимизма была достаточно высокой, что говорит об оптимальной стратегии у пациентов данной когорты преодоления стресса.

Полученные в процессе лечения и наблюдения за пациентами обеих групп данные нейропсихологического тестирования позволяют сделать вывод о том, что сочетанная анестезия (регионарные блокады с седацией пропофолом) при многократном применении за короткий промежуток времени не создает препятствий для восстановления до нормального состояния когнитивного статуса.

В то же время, проведение многократных общих анестезий ассоциировано с длительным сохранением когнитивного дефицита на уровне легких когнитивных нарушений. Эти данные коррелируют с результатами ряда современных публикаций о влиянии методов анестезии на когницию [38, 62].

Настоящее исследование продемонстрировало основной недостаток нейропсихологического тестирования у раненых – невозможность повторных аудитов всех респондентов через рекомендуемый временной интервал для нейропсихологических тестов (спустя минимум 1 месяц с последнего тестирования). Из первично включенных 187 пациентов, через 4 месяца с момента начала лечения удалось повторно опросить только 50. С большинством остальных лиц было невозможно установить связь по различным причинам (основная причина – частая смена контактных данных по личной инициативе пациента в связи с желанием пациента абстрагироваться от пережитых событий), а 21 пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании. Однако полученные в ходе исследования результаты не утрачивают из-за этого своей надежности.

Современным направлением развития анестезиологии-реаниматологии является совершенствование уже имеющихся методов анестезии, повышение безопасности и эффективности, не только на органном, но и на молекулярно-генетическом уровне. На сегодняшний день активно развивают новое направление в медицине – эпигенетику. Полученная травма, хирургический и анестезиологический стресс – одни из эпигенетических факторов, представляющих собой интерес для полноценного изучения с целью персонализированного подхода к лечению пациентов.

Многими исследователями доказано, что общие анестетики, такие как галогенсодержащие, в частности севофлуран, а также пропофол обладают повреждающим действием на молекулярном уровне [73, 96, 114].

Полученные данные молекулярно-генетического исследования показали, что, несмотря на перенесенный и текущий стресс, абсолютная длина теломер лейкоцитов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой была зарегистрирована в возрастных референсных значениях. По результатам проспективного

исследования молекулярно-генетической диагностики доказано, что сочетанная анестезия, проводимая при многократном хирургическом лечении, приводит к укорочению абсолютной длины теломер лейкоцитов. В большинстве публикаций акцентируют внимание не столько на факт укорочения теломер, сколько на выраженность и скорость укорочения. Однако, учитывая, что данное исследование выполнено у пациентов, на которых одномоментно воздействовало большое количество причин, способных приводить к укорочению теломер, сам факт изменения их длины – существенный показатель влияния эпигенетических факторов на активность экспрессии генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном диссертационном исследовании была произведена оценка влияния метода анестезии на когнитивную функцию, уровни тревоги и депрессии, психоэмоциональный статус у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Результаты показали, что 88,8% пациентов с тяжелой сочетанной травмой при поступлении в стационар имеют признаки когнитивных нарушений, тревоги и депрессии, высокие индексы психоэмоционального статуса.

По данным литературы, вид и метод анестезии негативно влияет на высшую нервную деятельность. Общая анестезия является причиной возникновения нарушений, в то время как сочетанная или местная анестезия не ассоциируется с ними [84]. Большинство исследований ограничиваются оценками влияния однократных анестезиологических обеспечений у лиц без исходных дисфункций. Последствия многократного воздействия описаны у детей и в экспериментальных исследованиях [2, 22, 73]. Исходя из этого, была сформулирована гипотеза о влиянии метода анестезии на когнитивные функции у пациентов с уже имеющимися нарушениями при многократном хирургическом лечении.

По результатам выполненного диссертационного исследования установлено, что метод анестезии влиял на когнитивные функции у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Так, выполнение сочетанной анестезии (регионарные методы анестезии с седацией пропофолом с сохранением спонтанного дыхания) при многократных хирургических вмешательствах было ассоциировано с улучшением когнитивной функции по тесту MMSE к 4 месяцу наблюдения (через 3 месяца с момента перевода на реабилитацию). 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. Через 4 недели лечения статистически значимых различий по уровням тревоги и депрессии между группами не наблюдали, значения тестов соответствовали нормальному уровню.

Уровень психоэмоционального статуса отмечали 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. В группе общей анестезии на 4 этапе исследования отмечали статистически значимое увеличение уровня психологической комфортности.

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.

Таким образом, приоритет при выборе метода анестезии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой стоит отдавать сочетанной анестезии, которая не препятствует восстановлению функций высшей нервной деятельности. Однако, по результатам данного диссертационного исследования именно сочетанная анестезия связана с наибольшим повреждением ДНК, выражающееся в укорочении теломер лейкоцитов, что в конечном итоге приводит к преждевременному старению на клеточном уровне.

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

Диссертационное исследование показало эффективность предложенного комплексного нейропсихологического тестирования у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Одним из дальнейших направлений в работе станет сравнение иных стандартных нейропсихологических тестов с целью подбора другого пакета тестов для диагностики легких когнитивных нарушений у пациентов, которым планируется многократное хирургическое лечение.

Важным направлением для дальнейших исследований станет изучение сравнения внутри каждого вида анестезии отдельных методов (например, общей ингаляционной и общей комбинированной, спинальной и эпидуральной методов анестезии) на возникновение, сохранение и/или регресс предшествующей когнитивной дисфункции. Также перспективное направление в последующих работах – оценка когнитивного статуса у пациентов, которым назначается премедикация, в том числе с целью анксиолиза, при многократном хирургическом лечении.

Перспектива дальнейших исследований также состоит в изучении когнитивного статуса пациентов с тяжелой сочетанной травмой через полгода, год, десятилетие после многократного воздействия анестезии. Повсеместно всеобъемлющая оценка уровня жизни, социального статуса, результатов лечения, субъективного мнения пациента о приверженности к тому или иному методу 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. Отдельным направлением исследования будет изучение иных лекарственных препаратов и их доз, используемых в анестезиологии и реаниматологии, в контексте эпигенетических факторов, влияющих на активность экспрессии конкретных генов.

По результатам данного исследования был зафиксирован факт изменения длины теломер лейкоцитов в результате многократного воздействия анестезии. Поэтому одним из будущих направлений исследования будет анализ иных причин как укорочения, так и удлинения теломер лейкоцитов, а также изучение факта и скорости восстановления уровня длины теломер лейкоцитов у пациентов после анестезий.

Дальнейшее изучение послеоперационной когнитивной дисфункции, в том числе при ее многократном воздействии, может служить маркером качества анестезии. Немаловажной перспективой является постепенное внедрение молекулярно-генетических данных в предоперационный осмотр пациентов с целью выбора метода и вида анестезии. Эти данные в свою очередь могут быть отражены в документах стандартных операционных процедур.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АВФ – аппарат внешней фиксации
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВНД – высшая нервная деятельность
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВХО – вторичная хирургическая обработка
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДТЛ – длина теломер лейкоцитов
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- КД – когнитивная дисфункция/дефицит
- МАК – минимальная альвеолярная концентрация
- МОС – металлоостеосинтез
- НИЦ – научно-исследовательский центр
- НПТ – нейропсихологическое тестирование
- ОАГ – отработанные анестезирующие газы
- ОКА – общая комбинированная анестезия
- ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
- ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
- РА – регионарная анестезия
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- САН – опросник самочувствие, активность, настроение
- СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

УЗ-навигация – ультразвуковая навигация

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала ком Глазго

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

ASA – American Society of Anesthesiologists, шкала функционального статуса

BIS – Bispectral index, биспектральный индекс

HADS – Hospital Anxiety and depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии

HR – отношение рисков

ISS – Injury Severity Score, шкала оценки тяжести повреждений

LOT – Life Orientation Test

MMSE – Mini-Mental State Examination, краткая шкала оценки когнитивной функции

MoCA – Монреальская шкала

OR – отношение шансов

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, шкала органной дисфункции

SpO₂ – сатурация, периферическое насыщение кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметрии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андриющенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES–D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А.В. Андриющенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 5. – С. 80-86.
2. Влияние многократных анестезий на когнитивные функции у детей / Л.С. Золотарева, А.В. Адлер, О.Н. Папонов [и др.] – Текст: непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2022. - № 1. – С.54-59.
3. Главная страница Международной классификации болезней 10-го пересмотра. – URL: <https://icd.who.int>. (дата обращения: 20.03.2025). – Текст: электронный.
4. Гордеева, Т.О. Диагностика диспозиционного оптимизма, валидность и надежность опросника ТДО-П / Т.О. Гордеева, О.А. Сычев, Е.Н. Осин. – Текст: непосредственный // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 34-55.
5. Драпкина, О.М. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, №1. – С. 70-77.
6. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. – Москва: МедПресс, 2019. – 416 с. – ISBN 978-5-00030-673-4. – Текст: непосредственный.
7. «Заявленное качество жизни»: новые перспективы метода оценки качества жизни пациента в клинической медицине / Ю.А. Сухонос, Т.П. Никитина, Н.Ю. Сухонос, Т.И. Ионова. – DOI: 10.37489/2588-0519-2024-3-26-33. – Текст: непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2024. – №3. – С.26-33.

8. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев [и др.] – Текст: непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т.8, №3. – С.101–105.

9. Костюк, Г.П. Психические расстройства у участников и ветеранов боевых действий (условия и механизмы развития, клинические проявления, подходы к оказанию психиатрической помощи, лечение): методические рекомендации / сост. Г.П. Костюк, А.М. Резник. – Москва : ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», 2022. – 172 с. – Текст: непосредственный.

10. Курганский, Н.А. Оценка психической активации, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности: практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / сост. Н.А. Курганский, Т.А. Немчин. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 560 с. – Текст: непосредственный.

11. Новая медицинская технология протезирования и физической реабилитации после ампутации нижней конечности / К.К. Щербина, Л.М. Смирнова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – Т.2, №38. – С.121-129.

12. Овезов, А. М. Послеоперационная когнитивная дисфункция / А.М. Овезов. – Текст: непосредственный // Интенсивная терапия. Национальное руководство / под ред. Д.Н. Проценко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – Т.1. – С.615–626. - ISBN 978-5-9704-6259-1.

13. Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия: методические рекомендации / авторы-сост.: А.В. Васильева, Т.А. Караева [и др.]. – Санкт-Петербург : НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2022. – 33 с. – Текст: непосредственный.

14. Посттравматическое стрессовое расстройство: клинические рекомендации / авторы-сост.: Т.А. Караева, А.В. Васильева, К.А. Идрисов, Д.В. Ковлен [и др.]. – Москва, 2023. – 159 с. – Текст: непосредственный.

15. Прогностические критерии для обоснования хирургической и эвакуационной тактики у пациентов с политравмой в травмоцентрах II и III уровня: пособие для врачей / под ред. В.Е. Парфенова. – Санкт-Петербург : СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2020. – 42 с. - ISBN 978-5-6042453-7-8 – Текст: непосредственный.

16. Резник, А. М. Обзор исследований внешних факторов и генетических предпосылок боевого посттравматического стрессового расстройства / А.М. Резник. – Текст: непосредственный // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2022. – №4. – С.46-55

17. Тяжелая сочетанная травма и политравма: определение, классификация, клиническая характеристика, исходы лечения / Е.К. Гуманенко, А.А. Завражнов, А.Ю. Супрун, А.А. Хромов. – Текст: непосредственный // Политравма. – 2021. – № 4. – С. 6-17.

18. Шакуров, Р.Х. Психология смыслов: теория преодоления / Р.Х. Шакуров. – Текст: непосредственный // Вопросы психологии. - 2003. - №5. – С.18-33.

19. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, А.А. Рахмонов, З.А. Титова. – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202. – Текст: непосредственный // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №1. – С.60–71.

20. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length / N.J. O’Callaghan, V.S. Dhillon, P. Thomas [et al.]. – Текст: электронный // Biotechniques. – 2008. – Vol. 44. – P. 807-809.

21. Abnormal preoperative cognitive screening in aged surgical patients: a retrospective cohort analysis / S.H. Gregory, C.R. King [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.026. – Текст: электронный // British Journal of Anaesthesia. – 2021. – Vol.126, №1. – P.230-237.

22. Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth

Cohort / D. Hu, R.P. Flick, M.J. Zaccariello [et al.]. – DOI: 10.1097/ALN.0000000000001735. – Текст: электронный // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol.127, №2. – P.227-240.

23. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies / B. Chen, Y. Yan, H. Wang, J. Xu. – DOI: 10.1111/accel.13874. – Текст: электронный // *Aging Cell*. – 2023. – Vol.22, №7. – P.13874.

24. Association between telomere length in the DNA of peripheral blood leukocytes and the propofol dose in anesthesia induction: an observational study / Y. Xu, C.B. Xie, J. Yang [et al.]. - DOI: 0.1016/j.bjane.2021.05.014. - Текст: электронный // *Brazilian Journal of Anesthesiology*. - 2023. - Vol.73, №6. - P.764-768.

25. Associations between telomere length and symptoms of posttraumatic stress disorder and appetitive aggression in trauma-exposed men / J.S. Womersley, K.R. Xulu, J. Sommer [et al.]. - DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136388. - Текст: электронный // *Neuroscience Letters*. - 2022. - Vol. 769. - P.136388.

26. Associations of Telomere Length and Change With Cognitive Decline Were Modified by Sex and Race: The REGARDS Study / C. Chen, K. Yang, H. Nan [et al.]. – DOI: 10.1177/15333175231175797. – Текст: электронный // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. – 2023. – Vol.38. – P.15333175231175797.

27. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study / B. Kumpaitiene, M. Svagzdiene, E. Sirvinskas [et al.]. – DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12358-3. – Текст: электронный // *Minerva Anestesiologica*. – 2019. – Vol.85, №6. – P.594-603.

28. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery / R.P. Flick, S.K. Katusic, R.C. Colligan [et al.]. – DOI: 10.1542/peds.2011-0351. – Текст: электронный // *Pediatrics*. – 2011. – Vol.128, №5. – P.1053-1061.

29. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery / Stygall J,

Newman SP, Fitzgerald G [et al.]. – DOI: 10.1037/0278-6133.22.6.579. – Текст: электронный // Health Psychology. – 2003. – Vol.22, №6. – P.579-586.

30. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults a randomized trial / P. Williams-Russo, N.E. Sharrock, S. Mattis [et al.]. - Текст: электронный // JAMA. - 1995. - Vol.274. - P.44-50.

31. Comparative effects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery / J. Zhang, L. Chen, Y. Sun [et al.]. - DOI: 0.1007/s40520-019-01123-8. - Текст: электронный // Aging Clinical and Experimental Research. - 2019. - Vol.31, №12. - P.1791-1800.

32. Comparative evaluation of intraoperative dexmedetomidine versus lidocaine for reducing postoperative cognitive decline in the elderly: a prospective randomized controlled trial / M.T. Kurup, S. Sarkar, R. Verma [et al.]. – DOI: 10.5114/ait.2023.134251. – Текст: электронный // Anaesthesiology Intensive Therapy. – 2023. – Vol.55, №5. – P.349-357.

33. Could intraoperative magnesium sulphate protect against postoperative cognitive dysfunction? / W.F. Hassan, M.H. Tawfik, T.M. Nabil [et al.]. – DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14012-4. – Текст: электронный // Minerva Anestesiologica. – 2020. – Vol.86, №8. – P.808-815.

34. Depression and anxiety symptoms are related to pain and frailty but not cognition or delirium in older surgical patients / S. Wang, B. Cardieri, H. Mo Lin [et al.]. - DOI: 10.1002/brb3.2164. - Текст: электронный // Brain and Behavior. - 2021. - Vol.11, №6. - P.02164.

35. Dietary fat, telomere length and cognitive function: unravelling the complex relations / H. Mostafa, L. Gutierrez-Tordera, J. Mateu-Fabregat [et al.]. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000900. – Текст: электронный // Current Opinion in Lipidology. – 2024. – Vol.35, №1. – P.33-40.

36. DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia / M.G. Braz, L.G. Braz, B.S. Barbosa [et al.]. –

DOI: 10.1016/j.mrgentoх.2011.09.007. – Текст: электронный // *Mutation Research*. – 2011. – Vol.726, №2. – P.251-254.

37. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction a randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients / L.S. Rasmussen, T. Johnson, H.M. Kuipers [et al.]. – Текст: электронный // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2003. – Vol.47. – P.260-266.

38. Effect of General and Non-general Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction / Y. Gao, L. Liu, B. Zhao [et al.]. – DOI: 10.29271/jcsp.2020.04.407. – Текст: электронный // *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2020. – Vol.30, №4. – P.407-411.

39. Effect of operative trauma and multiple propofol anesthesia on neurodevelopment and cognitive function in developmental rats / Y. Li, W. Li, Z. Feng [et al.]. – DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0004. – Текст: электронный // *Journal Zhejiang University*. – 2021. – Vol.50, №3. – P.290-297.

40. Effect of preoperative hospitalisation period on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing hip surgery under regional anaesthesia / B. Ozalp Horsanali, M.Y. Ozkalkanli, Z.T. Tekgul [et al.]. – DOI: 10.1111/ijcp.14032. – Текст: электронный // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol.75, №5. – P.14032.

41. Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients / H.J. Shi, X.H. Xue, Y.L. Wang [et al.]. – Текст: электронный // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol.8. – P.3883-3888.

42. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis / Q.Y. Pang, L.P. Duan, Y. Jiang [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000027668. – Текст: электронный // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol.100, №43. – P.27668.

43. Epel, E.S. Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper

Understanding of a Triad of Early Aging/ E.S. Epel, A.A. Prather. – DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054. – Текст: электронный // Annual Review of Clinical Psychology. – 2018. – Vol.7, №14. – P.371-397.

44. Epitranscriptomic Analysis of N6-methyladenosine in Infant Rhesus Macaques after Multiple Sevoflurane Anesthesia / X. Chen, L. Shi, L. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.11.030. – Текст: электронный // Neuroscience. – 2022. - Vol.482. – P.64-76.

45. Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies / Mureşanu IA, Grad DA, Mureşanu DF [et al.]. – DOI: 10.25122/jml-2022-0120. – Текст: электронный // Journal of Medicine Life. – 2022. – Vol.15, №4. – P.436-442.

46. Exposure to General Anesthesia and Risk of Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study / С.Т. Kim, W. Myung, M. Lewis [et al.]. – DOI: 10.3233/JAD-170951. – Текст: электронный // Journal of Alzheimer's Disease. – 2018. – Vol.63, №1. – P.395-405.

47. Folstein, M.F. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh. – Текст: электронный // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Vol.12, №3. – P. 89–98.

48. Fu, Q. Autonomic dysfunction and cardiovascular risk in post-traumatic stress disorder / Q. Fu. – DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102923. – Текст: электронный // Autonomic Neuroscience. – 2022. – Vol.237. – P.102923.

49. Gaulton, T.G. The older adult with preexisting neurocognitive disorder / T.G. Gaulton. – DOI: 10.1097/ACO.0000000000000737. – Текст: электронный // Current Opinion of Anaesthesiology. – 2019. – Vol.32, №3. – P.438-442.

50. General anesthesia in children and long-term neurodevelopmental deficits: A systematic review / A. Xiao, Y. Feng, S. Yu [et al.]. - DOI: 10.3389/fnmol.2022.972025. - Текст: электронный // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. - Vol.15. - P.972025.

51. Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length / S. Andreu-Sánchez, G. Aubert, A. Ripoll-Cladellas [et al.]. – DOI: 10.1038/s42003-022-03521-7. – Текст: электронный // *Communication Biology*. – 2022. – Vol.5, №3. – P.565.
52. Geng, Y-J. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial / Y-J. Geng, Q-H. Wu, R-Q. Zhang. – DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007. – Текст: электронный // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2017. – Vol.38. – P.165–171.
53. Genome-wide association analyses identify 95 risk loci and provide insights into the neurobiology of post-traumatic stress disorder / C.M. Nievergelt, A.X. Maihofer, E.G. Atkinson [et al.]. – DOI: 10.1038/s41588-024-01707-9. – Текст: электронный // *Nature Genetics*. – 2024. – Vol.56. – P.792–808.
54. Glucocorticoid-based pharmacotherapies preventing PTSD / A. Florido, E.R. Velasco, S. Monari [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neuropharm. – Текст: электронный // *Neuropharmacology*. – 2023. – Vol.15, №224. – P.109344.
55. Greider, C.W. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts / C.W. Greider, E.H. Blackburn. – Текст: электронный // *Cell*. – 1985. – Vol.43, №2. – P.405–413.
56. Gut microbiota mediates cognitive impairment in young mice after multiple neonatal exposures to sevoflurane / M. Liu, S. Song, Q. Chen [et al.]. – DOI: 10.18632/aging.203193. – Текст: электронный // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol.13, №12. – P.16733-16748.
57. Harnett, N.G. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry / N.G. Harnett, A.M. Goodman, D.C. Knight. – DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113331. – Текст: электронный // *Experimental Neurology*. – 2020. – Vol.330. – P.113331.
58. Hayflick, L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains /

L. Hayflick. – DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9. – Текст: электронный // *Experimental Cell Research*. – 1965. - Vol.37. – P.614–636.

59. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD) / X. Yang, X. Huang, M. Li [et al.]. - DOI: 10.1177/17562864221114356. - Текст: электронный // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. - 2022. - Vol.15. - P.17562864221114356.

60. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Veterans with PTSD Untreated with Antipsychotic Medications / B.W. Palmer, C. Shir, H. Chang [et al.]. – DOI: 10.1080/00207411.2021.1965398. – Текст: электронный // *International Journal of Mental Health*. – 2021. – Vol.5. – P.10.

61. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / D. Miller, S.R. Lewis, M.W. Pritchard [et al.]. – DOI: 10.1002/14651858.CD012317.pub2. – Текст: электронный // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2018. – Vol.8, №8. – P.CD012317.

62. ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function / L.S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx [et al.]. – DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x. – Текст: электронный // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2001. – Vol.45, №3. – P.275-289.

63. Kong, H. Perioperative neurocognitive disorders: A narrative review focusing on diagnosis, prevention, and treatment / H. Kong, L.M. Xu, D.X. Wang. – DOI: 10.1111/cns.13873. – Текст: электронный // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2022. – Vol.28, №8. – P.1147-1167.

64. Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length / K. Nordfjäll, U. Svenson, K.F. Norrback [et al.]. – DOI: 10.1038/ejhg.2009.178. – Текст: электронный // *European Journal of Human Genetics*. – 2010. – Vol.18, №3. – P.385-389.

65. Lautarescu, A. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development

/ A. Lautarescu, M.C. Craig, V. Glover. – DOI: 10.1016/bs.irn.2019.11.002. – Текст: электронный // *International Review of Neurobiology*. – 2020. – Vol.150. – P.17-40.

66. Lawrence, S. Post-traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness / S. Lawrence, R.H. Scofield. – DOI: 10.1016/j.bbih.2024.100849. – Текст: электронный // *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. – 2024. – Vol.41. – P.100849.

67. Liu, X. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research / X. Liu, J. Ji, G.Q. Zhao. – DOI: 10.1007/s00540-020-02812-9. – Текст: электронный // *Journal of Anesthesia*. – 2020. – Vol.34, №5. – P.765-772.

68. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies / R. Dorajoo, R.L. Gurung, Z. Li [et al.]. – Текст: электронный // *Nature Communications*. – 2019. – Vol.10, №1. – P. 2491.

69. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen [et al.]. – DOI: 10.1016/s0140-6736(97)07382-0. – Текст: электронный // *Lancet*. – 1998. – Vol.351, №9106. – P.857-861.

70. Manley, E.L. PTSD: Anesthesia Considerations for the Patient With Post-Traumatic Stress Disorder / E.L. Manley, L. Rametta, A. Blau. – Текст: электронный // *The AANA Journal*. – 2022. – Vol.90, №5. – P.359-365.

71. Miller, M.W. Leveraging genetics to enhance the efficacy of PTSD pharmacotherapies / M.W. Miller. – DOI: 10.1016/j.neulet.2018.04.039. – Текст: электронный // *Neuroscience Letters*. – 2020. – Vol.726. – P.133562.

72. MRI findings in posttraumatic stress disorder / A. Kunimatsu, K. Yasaka, H. Akai [et al.]. – DOI: 10.1002/jmri.26929. – Текст: электронный // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – Vol.52, №2. – P.380-396.

73. Multiple exposures to sevoflurane across postnatal development may cause cognitive deficits in older age / Y. Zhong, C. Zhang, Y. Wang [et al.]. - DOI:

0.1038/s41390-022-01943-x. - Текст: электронный // *Pediatric Research*. - 2023. - Vol.93, №4. - P.838-844.

74. Neuraxial versus general anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery and the incidence of postoperative delirium: a systematic review and stratified meta-analysis / K.Y. Cheung, T.X. Yang, D.Y. Chong, E.H. So. – DOI: 10.1186/s12871-023-02196-9. – Текст: электронный // *BMC Anesthesiology*. – 2023. – Vol.23, №1. – P.250.

75. Neuroimaging-based classification of PTSD using data-driven computational approaches: A multisite big data study from the ENIGMA-PGC PTSD consortium / X. Zhu, Y. Kim, O. Ravid [et al.]. - DOI: 10.1016/j.neuroimage.2023.120412. - Текст: электронный // *Neuroimage*. - 2023. - Vol.283. - P.120412.

76. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / M.F. Newman, J.L. Kirchner, B. Phillips-Bute [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJM200102083440601. – Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol.344, №6. – P.395-402.

77. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery / K. Chen, P. Wei, Q. Zheng [et al.]. – DOI: 10.12659/MSM.894384. – Текст: электронный // *Medical Science Monitor*. – 2015. – Vol.21. – P.1402-1407.

78. Niu, Y. Anesthesia and developing brain: What have we learned from recent studies / Y. Niu, J. Yan, H. Jiang. – DOI: 10.3389/fnmol.2022.1017578. – Текст: электронный // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2022. – Vol.15. – P.1017578.

79. Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 / L. Evered, B. Silbert, D.S. Knopman [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087. – Текст: электронный // *British Journal of Anaesthesia*. – 2018. – Vol.121, №5. – P.1005-1012.

80. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm / M. Kimura, L.F. Cherkas, B.S. Kato [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037. – Текст: электронный // PLoS Genetics. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 37.

81. Parvalbumin interneuron loss mediates repeated anesthesia-induced memory deficits in mice / P.S. Roque, C. Thörn Perez, M. Hooshmandi [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI159344. – Текст: электронный // The Journal of Clinical Investigation. – 2023. – Vol.133, №2. – P.159344.

82. Patel, N. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review / N. Patel, J.S. Minhas, E.M. Chung. – Текст: электронный // Cardiovascular Psychiatry and Neurology. – 2015. – Vol.12. – P.370612.

83. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action / N.C. Arsenis, T. You, E.F. Ogawa [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.16726. – Текст: электронный // Oncotarget. – 2017. – Vol.8, №27. – P.45008–45019.

84. Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction after General and Regional Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Viderman, F. Nabadollayeva, M. Aubakirova [et al.]. - DOI: jcm12103549ю - Текст: электронный // M. Journal of Clinical Medicine. - 2023. - Vol. 12, №10. - P.3549.

85. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence / L.A. Daiello, A.M. Racine [et al.]. – DOI: 10.1097/ALN.0000000000002729. – Текст: электронный // Anesthesiology. – 2019. – Vol.131, №3. – P.477-491.

86. Post-traumatic stress disorder and risk of systemic lupus erythematosus: Meta-analysis and Mendelian randomization study / L. Chen, M. Zhang, S. Xiang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2025.112049. – Текст: электронный // Journal of Psychosomatic Research. – 2025. – Vol.190. – P.112049.

87. Post-traumatic stress disorder as a risk factor for dementia: systematic

review and meta-analysis / M.M. Günak, J. Billings, E. Carratu [et al.]. – DOI: 10.1192/bjp.2020.150. – Текст: электронный // The British Journal of Psychiatry. – 2020. – Vol.217, №5. – P.600-608.

88. Post-traumatic stress disorder as a risk factor for major adverse cardiovascular events: a cohort study of a South African medical insurance scheme / C. Mesa-Vieira, C. Didden, M. Schomaker [et al.]. – DOI: 10.1017/S2045796024000052. – Текст: электронный // Epidemiology and Psychiatric Sciences. – 2024. – Vol.33. – P.5.

89. Posttraumatic Stress Disorder, Depression, and Accelerated Aging: Leukocyte Telomere Length in the Nurses' Health Study II / A. Ratanatharathorn, A.L. Roberts, L.B. Chibnik [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bpsgos.2022.05.006. – Текст: электронный // Biological Psychiatry Global Open Science. – 2022. – Vol.3, №3. – P.510-518.

90. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits / K.J. Ressler, S. Berretta, V.Y. Bolshakov [et al.]. – DOI: 10.1038/s41582-022-00635-8. – Текст: электронный // Nature Reviews Neurology. – 2022. – Vol.18, №5. – P.273-288.

91. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.]. – DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e. – Текст: электронный // Anesthesiology. – 2008. – Vol.108, №1. – P.18-30.

92. Preoperative anxiety / S. Friedrich, S. Reis, P. Meybohm [et al.]. – DOI: 10.1097/ACO.0000000000001186. – Текст: электронный // Current Opinion in Anaesthesiology. – 2022. – Vol.35, №6. – P.674-678.

93. Preoperative cognitive dysfunction in older elective noncardiac surgical patients in South Africa / L.A. Amado, H. Perrie, J. Scribante [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.072. – Текст: электронный // British Journal of Anaesthesia. – 2020. – Vol.125, №3. – P.275-281.

94. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft

Surgery / L.A. Evered, B.S. Silbert, D.A. Scott [et al.]. – DOI: 10.1097/ALN.0000000000001143. – Текст: электронный // *Anesthesiology*. - 2016. – Vol.125, №1. – P.62-71.

95. Prevalence of preoperative depression and adverse outcomes in older patients undergoing elective surgery: A systematic review and meta-analysis / A. Chen, E. An, E. Yan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jclinane.2024.111532. – Текст: электронный // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2024. – Vol.97. – P.111532.

96. Propofol directly increases tau phosphorylation / R.A. Whittington, L. Virág, F. Marcouiller [et al.]. - DOI: 10.1371/journal.pone.0016648. - Текст: электронный // *PLOS One*. - 2011. - Vol.6, №1. - P.16648.

97. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis / P.A. Coventry, N. Meader, H. Melton [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003262. – Текст: электронный // *PLoS Medicine*. – 2020. – Vol.17, №8. – P.1003262.

98. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery / A. Casati, G. Aldegheri, E. Vinciguerra [et al.]. – Текст: электронный // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2003. – Vol.20. – P.640-646.

99. REGAIN (Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture) Investigators. Outcomes with spinal versus general anesthesia for patients with and without preoperative cognitive impairment: Secondary analysis of a randomized clinical trial / K. O'Brien, R. Feng, F. Sieber [et al.]. – DOI: 10.1002/alz.13132. – Текст: электронный // *Alzheimer's Dementia*. – 2023. – Vol.19, №9. – P.4008-4019.

100. Relationship between DNA damage measured by the comet-assay and cognitive function / L. Lorenzo-López, C. Lema-Arranz, N. Fernández-Bertólez [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mrgentox.2022.503557. – Текст: электронный // *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. – 2022. – Vol.883-884. – P.503557.

101. Relative Human Telomere Length Quantification by Real-Time PCR / A. Vasilishina, A. Kropotov, I. Spivak [et al.]. - DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5. - Текст: электронный // *Methods in Molecular Biology*. - 2019. - Vol 1896. – P.39-44.

102. Silbert, B.S. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy / B.S. Silbert, L.A. Evered, D.A. Scott. – Текст: электронный // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – Vol.113. – P.784-791.

103. Srinivas, N. Telomeres and Telomere Length: A General Overview / N. Srinivas, S. Rachakonda, R. Kumar. – DOI: 10.3390/cancers12030558. – Текст: электронный // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol.12, №3. – P.558.

104. Suicide risk in people with post-traumatic stress disorder: A cohort study of 3.1 million people in Sweden / V. Fox, C. Dalman, H. Dal [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.009. – Текст: электронный // *Journal of Affective Disorder*. – 2021. – Vol.15, №279. – P.609-616.

105. Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stress disorder / M. Jergović, M. Tomičević, A. Vidović [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.010. – Текст: электронный // *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biology Psychiatry*. – 2014. – Vol.3, №54. – P.275-283.

106. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels / Z. Xie, Y. Dong, U. Maeda [et al.]. - DOI: 0.1097/00000542- 200605000-00015. - Текст: электронный // *Anesthesiology*. - 2006. - Vol.104, №5. - P.988–994.

107. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels / Y. Dong, G. Zhang, B. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1001/archneurol.2009.48. – Текст: электронный // *Archives of Neurology*. – 2009. – Vol.66, №5. – P.620-631.

108. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma / T.Y. Kim, S.J. Kim, J.R. Choi [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w. – Текст: электронный // *Scientific Reports*. – 2017. –

Vol. 7, № 1. – P. 4375.

109. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans / B. Zhang, M. Tian, Y. Zhen [et al.]. - Текст: электронный // *Anesthesia & Analgesia*. - 2012. - Vol.114. - P.410-415.

110. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis / S. Bhushan, X. Huang, Y. Duan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2022.106854. – Текст: электронный // *International Journal of Surgery*. – 2022. – Vol.105. – P.106854.

111. The influence of anesthesia and surgery on fear extinction / X. Qing, Y.L. Xu, H. Liu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136347. – Текст: электронный // *Neuroscience Letters*. – 2022. – Vol.766. – P.136347.

112. The influence of different anesthesia techniques on cognitive dysfunction in elderly patients / Y. B. Sun, S.H. Sun, D.W. Liu [et al.]. - Текст: электронный // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. - 2016. - Vol.9. - P.16373-8.

113. Vaiserman, A. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives / A. Vaiserman, D. Krasniakov. - DOI: 10.3389/fgene.2020.630186. - Текст: электронный // *Frontiers in Genetics*. - 2021. - Vol.11. - P.630186.

114. Waste anesthetic gases have a significant association with deoxyribonucleic acid (DNA) damage: A systematic review and meta-analysis of 2,732 participants / M.I. Lestari, K. Murti, I.A. Liberty [et al.]. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19988. – Текст: электронный // *Heliyon*. – 2023. – Vol.9, №9. – P.19988.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рисунок 1. Периоперационные нейрокогнитивные расстройства (согласно предложенной классификации ISTAART и IARS).....	19
Рисунок 2. Строение теломерного комплекса	34
Рисунок 3. Общий дизайн диссертационного исследования	41
Рисунок 4. Дизайн первого проспективного исследования.....	45
Рисунок 5. Дизайн второго проспективного когортного исследования изучения теломер лейкоцитов.....	53
Рисунок 6. Распределение пациентов с исходными нарушениями когнитивной функции по тесту MMSE.....	56
Рисунок 7. Распределение абсолютных длин теломер лейкоцитов в группах при поступлении и через 4 недели.....	64

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов при поступлении (Me (Q1; Q3))...	46
Таблица 2 – Результаты нейропсихологического тестирования при поступлении (Me (Q1; Q3)).....	57
Таблица 3 – Количество и характер проведенных операций в группе (критерий Манна-Уитни).....	58
Таблица 4 – Результаты нейропсихологического тестирования на 2 этапе исследования (Me (Q1; Q3)).....	60
Таблица 5 – Результаты нейропсихологического тестирования на 3 этапе исследования (Me (Q1; Q3)).....	61
Таблица 6 – Результаты нейропсихологического тестирования на 4 этапе исследования (Me (Q1; Q3)).....	63
Таблица 7 – Уровень абсолютной длины теломер лейкоцитов в исследуемых группах (критерий Вилкоксона).....	65

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)

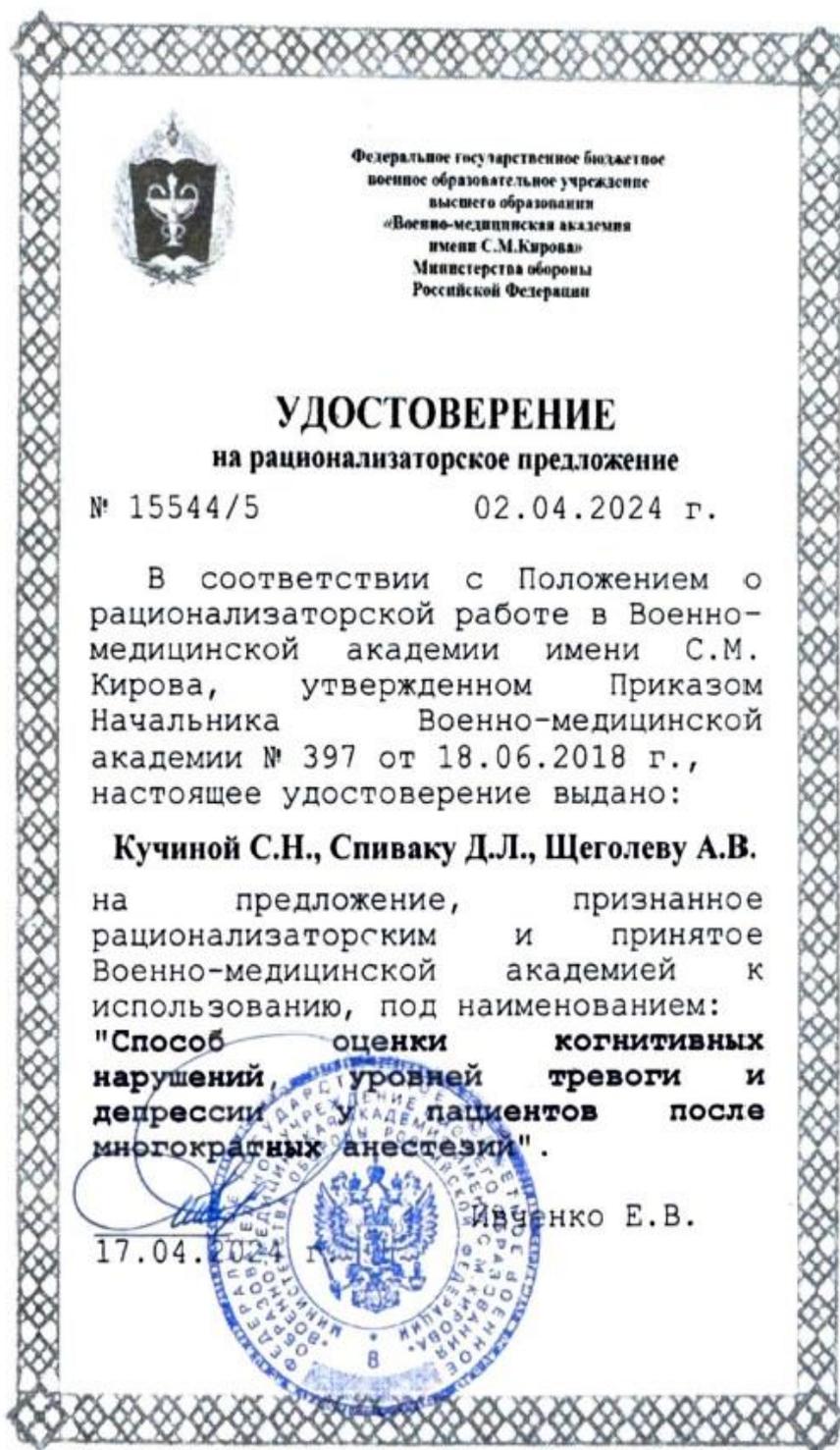


Рисунок А.1 – Удостоверение на рационализаторское предложение «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий»

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

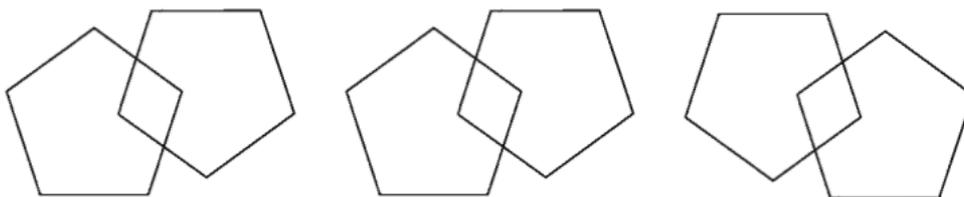
Тестирование «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий»

Тест I

№	Вопросы	Ответ	
		неверный (0 баллов)	верный (1 балл)
ОРИЕНТАЦИЯ			
1	Какое сегодня число?		
2	Какой сейчас месяц?		
3	Какой сейчас год?		
4	Какой сегодня день недели?		
5	Какое сейчас время года?		
6	В каком городе мы с Вами находимся?		
7	В какой области мы находимся?		
8	Назовите учреждение, в котором Вы сейчас находитесь		
9	На каком этаже мы находимся?		
10	В какой стране мы находимся?		
ВОСПРИЯТИЕ Запомните и повторите эти слова: МЯЧ, ФЛАГ, ДВЕРЬ			
11	Ответил «Мяч»		
12	Ответил «Флаг»		

13	Ответил «Дверь»		
ВНИМАНИЕ и СЧЕТ Вычтите 7 из 100. Какой результат получился? Теперь вычтите из него 7. Какой результат получился? (и т.д., пять раз подряд, до 65)			
14	Правильно «93»		
15	Правильно «86»		
16	Правильно «79»		
17	Правильно «72»		
18	Правильно «65»		
ПАМЯТЬ Какие три слова Вы только что повторяли (в разделе «Восприятие»)			
19	Ответил «Мяч»		
20	Ответил «Флаг»		
21	Ответил «Дверь»		
РЕЧЬ			
22	Покажите испытуемому часы. «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
23	Покажите испытуемому ручку. «Что это?». 1 балл за правильный ответ		
24	Попросите испытуемого повторить «Никаких если, и или но» 1 балл за задачу		
ОПЕРАЦИЯ ИЗ ТРЕХ ДЕЙСТВИЙ «Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колени»			
25	Взял лист бумаги в правую руку...		

26	... сложил пополам...		
27	...положил на колено.		
ЧТЕНИЕ Прочтите: «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА». Выполните это действие.			
28	Закрыв глаза		
ПИСЬМО Напишите осмысленное предложение, в котором есть существительное и глагол.			
29	Написал предложение		
КОПИРОВАНИЕ 30. Перерисуйте картинку			



Тест II

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе:
 - 3 — все время
 - 2 — часто
 - 1 — время от времени, иногда
 - 0 — совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:
 - 3 — определенно это так, и страх очень велик
 - 2 — да, это так, но страх не очень велик

- 1 — иногда, но это меня не беспокоит
0 — совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове:
3 — постоянно
2 — большую часть времени
1 — время от времени и не так часто
0 — совсем нет
4. Я легко могу сесть и расслабиться:
0 — определенно, это так
1 — наверно, это так
2 — лишь изредка, это так
3 — совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь:
0 — совсем не испытываю
1 — иногда
2 — часто
3 — очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться:
3 — определенно, это так
2 — наверное, это так
1 — лишь в некоторой степени, это так
0 — совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
3 — очень часто
2 — довольно часто
1 — не так уж и часто
0 — совсем не бывает

1. То, что приносило мне большое удовольствие, вызывает у меня такое же чувство и сейчас:
 - 0 — определенно, это так
 - 1 — наверное, это так
 - 2 — лишь в очень малой степени, это так
 - 3 — это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное:
 - 0 — определенно, это так
 - 1 — наверное, это так
 - 2 — лишь в очень малой степени, это так
 - 3 — совсем не способен

3. Я испытываю бодрость:
 - 3 — совсем не испытываю
 - 2 — очень редко
 - 1 — иногда
 - 0 — практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно:
 - 3 — практически все время
 - 2 — часто
 - 1 — иногда
 - 0 — совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью:
 - 3 — определенно, это так
 - 2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 — может быть, я стала меньше уделять этому времени
 - 0 — я слежу за собой та же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения:
 - 0 — точно так же, как и обычно

1 — да, но не в той степени, как раньше

2 — значительно меньше, чем обычно

3 — совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы:

0 — часто

1 — иногда

2 — редко

3 — очень редко

Тест IV

Утверждение	Ответ				
	Не согласен	Скорее не согласен	Ни да, ни нет	Скорее согласен	Полностью согласен
1. В неопределённых ситуациях я обычно верю, что всё будет хорошо					
2. Меня не очень легко вывести из себя					
3. От будущего я не жду ничего особенно хорошего					
4. Я всегда во всём ищу позитив					

5. Я всегда с оптимизмом смотрю в будущее					
6. Общение с друзьями доставляет мне удовольствие					
7. Для меня важно всегда быть занятым					
8. Я мало верю в то, что будущее будет хорошим					
9. Я не строю особо оптимистичных планов на будущее					
10. Меня нелегко расстроить					
11. Я верю в то, что всё, что происходит - к лучшему					
12. Я редко надеюсь, что со мной произойдёт что-то хорошее					

Тест V

В каждой строке, стоит ряд цифр: «3210123». Из них нужно обвести только одну, соответствующую Вашему состоянию по данному признаку, в данный момент.

самочувствие хорошее	3	2	1	0	1	2	3	самочувствие плохое
активный	3	2	1	0	1	2	3	пассивный
рассеянный	3	2	1	0	1	2	3	внимательный
радостный	3	2	1	0	1	2	3	грустный
усталый	3	2	1	0	1	2	3	отдохнувший
беззаботный	3	2	1	0	1	2	3	озабоченный
медлительный	3	2	1	0	1	2	3	быстрый
сосредоточенный	3	2	1	0	1	2	3	отвлекающийся
плохое настроение	3	2	1	0	1	2	3	хорошее настроение
бодрый	3	2	1	0	1	2	3	вялый
спокойный	3	2	1	0	1	2	3	раздраженный
желание отдохнуть	3	2	1	0	1	2	3	желание работать
полный сил	3	2	1	0	1	2	3	обессиленный
соображать трудно	3	2	1	0	1	2	3	соображать легко
безучастный	3	2	1	0	1	2	3	увлеченный
напряженный	3	2	1	0	1	2	3	расслабленный
выносливый	3	2	1	0	1	2	3	утомляемый
равнодушный	3	2	1	0	1	2	3	взволнованный
возбужденный	3	2	1	0	1	2	3	сонливый
довольный	3	2	1	0	1	2	3	недовольный

ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное)

Результаты сравнения внутри групп по распределению изучаемых признаков

Таблица В.1 – Результаты сравнения внутри 1 группы

Изучаемый признак	Этапы 1-2	Этапы 2-3	Этапы 1-3	Этапы 1-4	Этапы 2-4	Этапы 3-4
Оценка когнитивной функции	$T=45,5$ $Z=6,947$ $p<0,001$	$T=576,0$ $Z=3,103$ $p=0,002$	$T=69,0$ $Z=7,160$ $p<0,001$	$T=5,0$ $Z=4,045$ $p<0,001$	$T=27,5$ $Z=1,569$ $p=0,116$	$T=80,0$ $Z=1,764$ $p=0,077$
Уровень тревоги	$T=150$ $Z=7,172$ $p<0,001$	$T=1264,5$ $Z=0,472$ $p=0,636$	$T=176$ $Z=6,861$ $p<0,001$	$T=60,0$ $Z=2,571$ $p=0,01$	$T=152,5$ $Z=0,269$ $p=0,787$	$T=116,5$ $Z=1,498$ $p=0,134$
Уровень депрессии	$T=269,5$ $Z=5,816$ $p<0,001$	$T=1425,5$ $Z=1,603$ $p=0,109$	$T=457,5$ $Z=5,836$ $p<0,001$	$T=12,0$ $Z=4,252$ $p<0,001$	$T=124,5$ $Z=0,728$ $p=0,466$	$T=70,5$ $Z=0,653$ $p=0,513$
Уровень психической активации	$T=782,5$ $Z=3,897$ $p<0,001$	$T=143,5$ $Z=7,261$ $p<0,001$	$T=98,5$ $Z=7,57$ $p<0,001$	$T=6,5$ $Z=4,384$ $p<0,001$	$T=1,5$ $Z=4,419$ $p<0,001$	$T=7,5$ $Z=4,36$ $p<0,001$
Уровень интереса	$T=76$ $Z=7,237$ $p<0,001$	$T=21,0$ $Z=8,059$ $p<0,001$	$T=1,5$ $Z=8,232$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,54$ $p<0,001$	$T=2,0$ $Z=4,406$ $p<0,001$	$T=69,0$ $Z=7,160$ $p<0,001$
Уровень эмоционального тонуса	$T=94,0$ $Z=7,204$ $p<0,001$	$T=134$ $Z=7,477$ $p<0,001$	$T=5,0$ $Z=8,172$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,457$ $p<0,001$	$T=7,5$ $Z=4,170$ $p<0,001$	$T=102,5$ $Z=1,079$ $p=0,280$
Уровень психического напряжения	$T=244,5$ $Z=6,936$ $p<0,001$	$T=72,5$ $Z=7,586$ $p<0,001$	$T=3,5$ $Z=8,224$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,540$ $p<0,001$	$T=4,0$ $Z=4,355$ $p<0,001$	$T=42,5$ $Z=2,333$ $p=0,019$
Уровень психической комфортности	$T=48,0$ $Z=7,746$ $p<0,001$	$T=79,0$ $Z=7,714$ $p<0,001$	$T=0,00$ $Z=8,192$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,457$ $p<0,001$	$T=143,5$ $Z=0,511$ $p=0,609$	$T=21,5$ $Z=3,793$ $p<0,001$

Таблица В.2 – Результаты сравнения внутри 2 группы

Исследуемый признак	Этапы 1-2	Этапы 2-3	Этапы 1-3	Этапы 1-4	Этапы 2-4	Этапы 3-4
Оценка когнитивной функции	$T=73,5$ $Z=6,528$ $p<0,001$	$T=227,0$ $Z=3,702$ $p<0,001$	$T=22,0$ $Z=6,391$ $p<0,001$	$T=3,5$ $Z=3,789$ $p<0,001$	$T=4,5$ $Z=2,533$ $p=0,011$	$T=13,5$ $Z=2,448$ $p=0,014$
Уровень тревоги	$T=177,5$ $Z=6,305$ $p<0,001$	$T=899$ $Z=1,845$ $p=0,065$	$T=107$ $Z=6,836$ $p<0,001$	$T=0,00$ $Z=4,014$ $p<0,001$	$T=48$ $Z=2,346$ $p=0,189$	$T=60,0$ $Z=1,679$ $p=0,092$
Уровень депрессии	$T=152,0$ $Z=6,238$ $p<0,001$	$T=1069,0$ $Z=1,374$ $p=0,169$	$T=254,0$ $Z=5,784$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,106$ $p<0,001$	$T=65,0$ $Z=1,996$ $p=0,045$	$T=36,0$ $Z=2,155$ $p=0,031$
Уровень психической активации	$T=406,0$ $Z=4,996$ $p<0,001$	$T=7,0$ $Z=7,736$ $p<0,001$	$T=7,0$ $Z=7,736$ $p<0,001$	$T=3,5$ $Z=4,09$ $p<0,001$	$T=6,5$ $Z=3,99$ $p<0,001$	$T=31,5$ $Z=3,084$ $p=0,002$
Уровень интереса	$T=85,5$ $Z=7,189$ $p<0,001$	$T=25,0$ $Z=7,548$ $p<0,001$	$T=3,5$ $Z=7,753$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,197$ $p<0,001$	$T=5,5$ $Z=3,982$ $p<0,001$	$T=18,5$ $Z=2,917$ $p=0,0035$
Уровень эмоционального тона	$T=241,0$ $Z=6,096$ $p<0,001$	$T=3,0$ $Z=7,706$ $p<0,001$	$T=4,0$ $Z=7,508$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,106$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,106$ $p<0,001$	$T=8,0$ $Z=3,736$ $p<0,001$
Уровень психического напряжения	$T=104,5$ $Z=6,723$ $p<0,001$	$T=35,5$ $Z=7,496$ $p<0,001$	$T=1,0$ $Z=7,765$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,197$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,197$ $p<0,001$	$T=25,0$ $Z=3,145$ $p<0,0016$
Уровень психической комфортности	$T=0,0$ $Z=7,721$ $p<0,001$	$T=13,0$ $Z=7,608$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=7,769$ $p<0,001$	$T=0,0$ $Z=4,197$ $p<0,001$	$T=4,0$ $Z=4,07$ $p<0,001$	$T=92,5$ $Z=0,1$ $p=0,919$