

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Симутиса Ионаса Стасио на диссертацию Кучиной Светланы Николаевны на тему: «Оценка когнитивной дисфункции и длины теломер лейкоцитов при анестезиологическом обеспечении у раненых», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Анестезия в хирургическом лечении изначально призвана обеспечить разностороннюю защиту от периоперационных угроз. Она, наряду с качественной хирургической техникой, должна являться своеобразным гарантом безопасности пациента. При этом количественная и качественная характеристика осложнений периоперационного периода – своеобразное мерило эффективности и адекватности такой защиты. Послеоперационные нарушения когнитивных функций, накопленный объем генетических повреждений оперированного, являются ярким примером результативного взаимодействия хирургических и анестезиологических факторов риска с индивидуальными особенностями пациента и его исходным ментальным статусом. При этом в настоящий момент недостаточно данных о таком сочетанном влиянии при многократных хирургических вмешательствах с анестезиологическим пособием у пациентов, получивших боевую травму и проходящих многоэтапное лечение. Выполнение военнослужащими своих обязанностей в боевой обстановке, полученные ими ранения и травмы, само лечение в стационаре, наличие инвалидизирующих физических дефектов, исходно выраженный болевой синдром, сложный процесс возвращения к полноценной социальной жизни и т.д. — все это реалии сегодняшней анестезиолого-реанимационной практики многочисленных травматологических центров. Современные исследования показывают, что любой вид стресса также вызывает молекулярно-генетические нарушения, в

том числе и повреждения ДНК. В непрерывной служебно-боевой деятельности этот процесс носит накопленный характер. При этом закономерности влияния многочисленных анестезий на генетику пациента остается предметом дискуссий последних десятилетий: одни исследования указывают на зависимость степени ДНК-повреждений от вида и метода анестезии, другие — не выявляют такой корреляции. Одно из последних исследований, продемонстрировавших взаимосвязь между анестезией и длиной теломер лейкоцитов, было опубликовано в 2023 году (Y. Xu, C.B. Xie, J. Yang et al.). 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.

Таким образом, у раненых с тяжелой сочетанной травмой складываются несколько факторов, способствующих прогрессированию когнитивных и генетических нарушений в периоперационном периоде: исходно - условия службы, тяжесть боевой травмы, многократные анестезии и операции в сжатые сроки на этапе стационарного лечения, а также процесс реабилитации. Минимизация периоперационных повреждений такого рода, путем поиска и модификации факторов риска – залог не только успешной реабилитации, но и дальнейшей социализации военнослужащих после сочетанных ранений в целом.

Таким образом, персонализация лечения военнослужащих с тяжелой сочетанной травмой за счет дифференцированного подхода к выбору метода анестезии при многочисленных и травматичных хирургических вмешательствах на основе анализа динамики клинико-психологических и генетических данных – актуальная задача современной анестезиологии и реаниматологии.

**Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В работе, впервые подобран практически реализуемый комплекс нейропсихологических тестов, позволяющий всецело оценить когнитивный статус и его отдельные компоненты у военнослужащих с тяжелой сочетанной травмой. Для этих целей, совместно с Институтом мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН разработана специальная методика нейропсихологического тестирования, с помощью которой за минимально затраченное время (максимум 10 минут) Кучина С.Н. проводила комплексную оценку когнитивной функции, уровней тревоги, депрессии и психоэмоционального состояния военнослужащих. В разработанную методику входили стандартные тесты, которые модифицировали, исходя из особенностей выбранной когорты. На данный способ тестирования получено удостоверение на рационализаторское предложение №15544/5 от 02.04.2024 «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий».

Автором проведен анализ частоты и выраженности когнитивной дисфункции, уровней тревоги и депрессии, а также изменений психоэмоционального статуса у пациентов с боевой сочетанной травмой на фоне проведения неоднократных анестезий различного вида для обеспечения этапной хирургической помощи.

Впервые исследовано влияние сочетанного воздействия неоднократных хирургических вмешательств на фоне общей и комбинированной анестезии на длину теломер лейкоцитов у пациентов с боевой тяжелой сочетанной травмой. Доказано, что длина теломер лейкоцитов значительно уменьшается через четыре недели с момента начала стационарного лечения. При этом, сочетанная анестезия в виде проводниковых блокад с внутривенной седацией пропофолом приводила к более выраженному повреждению ДНК в виде укорочения длины теломер лейкоцитов в сравнении с общей анестезией.

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

Теоретическая значимость заключается в формировании новых представлений о последствиях многократного использования различных

видов анестезии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой на выраженность когнитивных и генетических нарушений.

Подобранный пакет нейропсихологических тестов показал эффективность и реализуемость в повседневной практике у пациентов, которым планируют провести многократное хирургическое лечение.

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 с сохранением спонтанного дыхания) у пациентов с тяжелой сочетанной травмой при многократном хирургическом лечении по сравнению с многократным проведением общей комбинированной анестезии.

Вместе с тем, автором была выявлена обратная взаимосвязь между видом анестезии и периоперационной динамикой длины теломер лейкоцитов. Доказано, что в группе пациентов, которым проводили сочетанную анестезию, выявлено более выраженное укорочение длины теломер лейкоцитов по сравнению с исходными данными, что требует дальнейшей регулярной оценки данного параметра в будущей клинической практике.

Результаты исследования, основные положения и практические рекомендации внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов клиник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, а также используются в учебном процессе и в научной работе кафедры.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Во введении раскрыта актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, описано внедрение результатов диссертации в клиническую анестезиологическую практику и

научную деятельность, представлена информация о публикациях, объеме выборок и структуре исследования.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор современных отечественных и зарубежных исследований, посвященный как в целом основным проблемам послеоперационной когнитивной дисфункции, тревоге, депрессии, так и подробному анализу данных литературы об изменениях когнитивных функций после многократных анестезий и связи с изменениями ДНК. Особый акцент сделан на данных, в которых описаны особенности теломер, изменения их длины, в частности описана статья о связи длины теломер и необходимой дозы пропофола для индукции анестезии.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования. Работа состоит из двух проспективных когортных исследований и проведена в соответствии с принципами доказательной медицины. Объектом исследования стали 187 пациентов мужского пола молодого возраста согласно критериям ВОЗ (от 18 до 44 лет), с тяжелой сочетанной травмой, нуждающиеся в проведении многократного хирургического лечения.

Предметом исследования явилась взаимосвязь между видом анестезиологического обеспечения и развитием послеоперационной когнитивной дисфункции, уровнем тревоги и депрессии, изменениями психоэмоционального фона у лиц с тяжелой сочетанной травмой. В главе представлены дизайн, структура исследования, общая характеристика пациентов и групп, критерии включения, невключения и исключения, методы клинического исследования и статистического анализа. Содержание главы 2 свидетельствует о строгом соблюдении автором основных принципов методологии научного поиска.

Отдельно следует отметить высококачественные статистическую обработку и анализ полученных данных. В данной главе описана методика нейропсихологического тестирования, созданная для диссертационного

исследования совместно с ведущими сотрудниками Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой.

В третьей главе выявлены степени выраженности когнитивного дефицита, тревоги, депрессии, психоэмоционального статуса при поступлении в стационар пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Автор проанализировала взаимосвязь между видом анестезии при многоэтапном хирургическом лечении и изменениях когнитивной функции, уровнями тревоги и депрессии, психоэмоционального фона на 2 недели лечения, 4 недели лечения и через 4 месяца с момента лечения. Было доказано, что при проведении многократных сочетанных анестезий к 4 месяцу лечения отмечалось восстановление когнитивных функций, уровень тревоги снижался в обеих группах ко 2 недели лечения и не был связан с видом анестезии, уровень депрессии был ниже в группе пациентов, которым проводили сочетанные анестезии за 2 недели, однако к 4 недели в обеих группах различий не было и значения соответствовали референсному интервалу. При госпитализации у всех пациентов отмечали высокий уровень психоэмоционального состояния. В ходе лечения у всех лиц обеих групп наблюдали повышение показателей психологической активности, интереса, эмоционального фона, активации и напряжения. У пациентов, подвергшихся общей анестезии, на четвертом этапе исследования было зафиксировано статистически значимое возрастание степени психологического комфорта.

При генетическом исследовании теломер в обеих группах фиксировали нормальные значения при поступлении. Через 4 недели с момента госпитализации в стационар, у пациентов, которым проводили сочетанные анестезии, отмечали укорочение длины теломер лейкоцитов, в отличие от группы, в которой проводили только общие комбинированные анестезии.

В заключении автор подводит итог полученным данным, обобщает результаты проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы аргументированы, вытекают из

результатов проведенного научного поиска, соответствуют поставленным задачам.

### **Реализация и апробация результатов исследования**

Показателем актуальности и новизны работы являются 3 научные работы и статьи, 2 работы были опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Получено 1 удостоверение на рационализаторское предложение №15544/5 от 02.04.2024 г. «Способ оценки когнитивных нарушений, уровней тревоги и депрессии у пациентов после многократных анестезий». Материалы диссертации доложены и обсуждены на 645 заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2024), 652 заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2025), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2025).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов основывается на достаточном количестве участников исследования, сопоставимости исследуемых групп, применении современных методов статистического анализа при обработке полученных результатов.

Автором были использованы адекватные методики сбора первичной информации и ее обработки. Применены современные методы анализа и обработки статистических данных, что способствовало повышению степени достоверности результатов исследования. Результаты проведенного исследования соответствуют существующим положениям, выводы сопоставлены с данными других исследований.

Работу отличает правильно спланированный дизайн, методология научного поиска, доказательность и убедительность клинических исследований.

### **Недостатки и замечания по содержанию и оформлению работы**

Существенных замечаний, повлиявших на качество выполненного диссертационного исследования, нет. Однако в качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как бы Вы сформулировали основные характеристики наиболее «опасного»

фенотипа у пациентов с тяжелой сочетанной травмой с позиции вероятных когнитивных и генетических периоперационных изменений?

2. На основе полученных данных о влиянии многократных анестезий на частоту развития когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии, диссертационное исследование доказало преимущество использования сочетанной анестезии. Вместе с тем, автором была выявлена обратная взаимосвязь между видом анестезии и периоперационной динамикой длины теломер лейкоцитов. Чем вы можете объяснить указанные различия и как это может повлиять на планирование дальнейших исследований в данной области?

3. С учетом высокой вероятности генетических изменений на фоне этапного хирургического лечения рекомендуете ли вы включить этапный скрининг длины теломер лейкоцитов в рутинную практику?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Кучиной Светланы Николаевны на тему: «Оценка когнитивной дисфункции и длины теломер лейкоцитов при анестезиологическом обеспечении у раненых», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненной автором исследования содержится решение научной задачи –

повысить безопасность анестезии при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Работа Кучиной Светланы Николаевны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

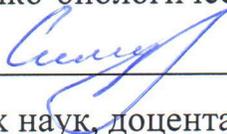
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г.

Соколова» Федерального медико-биологического агентства

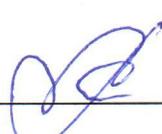
«*OK*» *октябрь* 2025 г.  Ионас Стасио Симутис

Подпись доктора медицинских наук, доцента И.С. Симутиса, заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-

клинический центр имени Л.Г. Соколова» **Федерального медико-**

**биологического агентства**

«*OK*» *октябрь* 2025 г.  Анна Сергеевна Хмелева

Сведения об официальном оппоненте:

Симутис Ионас Стасио, доктор медицинских наук (3.1.12. – анестезиология и реаниматология), доцент, заведующий отделением реанимации и

интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного

учреждения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени

Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

Тел.: 8 (950) 627-43-18

e-mail: simutis@mail.ru

