

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Седовой Екатерины Викторовны на диссертацию Литвиновой Лианы Нодаровны на тему: «Нейрогуморальные особенности операционного стресса при синдроме старческой астении», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

### **Актуальность темы исследования**

Возрастной состав населения в мире в последнее время меняется в сторону преобладания лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время 10% всей мировой популяции составляют пожилые люди. По прогнозам в ближайшем будущем произойдет увеличение этой доли до 30%. Вместе с тем, вопросы ведения больных старших возрастных групп остаются сложными, т.к. до сих пор нет единых общепринятых научно обоснованных подходов к ведению людей пожилого и старческого возраста. Наличие у человека пожилого или старческого возраста различных заболеваний, высокого уровня полиморбидности, которые накладываются на возрастные изменения, приводит к развитию так называемых общих гериатрических синдромов, взаимосочетание которых, в свою очередь, обуславливает развитие такого состояния как старческая астения (frailty), которая сопровождается выраженным угнетением жизнедеятельности. Синдром старческой астении – это состояние, характеризующееся возрастными изменениями организма, прежде всего, костно-мышечной, иммунной, центральной нервной и эндокринной систем.

Распространенность синдрома старческой астении достаточно велика и колеблется от 6,9% до 73,4% пациентов, чаще она регистрируется у женщин, что связано с более высокой продолжительностью жизни. Россия остается

одной из самых неблагополучных стран в отношении частоты развития этого синдрома.

Вопрос стратификации операционного риска у пациентов пожилого и старческого представляется актуальным, учитывая, что традиционные методы по многим позициям недостаточны. В связи с ростом средней продолжительности жизни населения увеличивается число оперативных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста. Данный факт также повышает операционные риски у такой группы пациентов, учитывая утрату организмом способности к адекватному и полному реагированию на стрессовую реакцию.

В настоящее время работа нервной, эндокринной и иммунной систем определяется единым понятием нейроиммуноэндокринные взаимодействия. Представления о таком механизме работы этих систем активно развиваются и приносят определенный важный вклад в понимание закономерностей функционирования организма. До настоящего времени практически не изучены различные клиничко-патофизиологические аспекты формирования и профилактики такого состояния, как синдром старческой астении («старческое одряхление», «старческая дряхлость») (англ. frailty), ассоциированных с ним гериатрических синдромов при операционном стрессе. Это приобретает особую значимость в связи с утверждением Министерством здравоохранения Российской Федерации новых «Порядков оказания медицинской помощи» по профилю «гериатрия» (приказ МЗ РФ от 29.01.2016 № 38н), в соответствии с которыми ключевым звеном в системе оказания гериатрической помощи становится выявление, лечение и профилактика синдрома старческой астении. Наличие полиморбидности, присоединение синдрома старческой астении (frailty), который сопровождается снижением независимости в повседневной жизни и трудоспособности, возрастные изменения нейрогуморальной системы увеличивают частоту осложнений при развитии операционного стресса. Кроме того, совокупность этих факторов резко ограничивает резервные

возможности восстановления организма и усугубляет течение сопутствующих патологий, среди которых наиболее часто встречаются кардиологические заболевания.

Следовательно, основываясь на современных фактах, следует сделать вывод, что в гериатрии назрела необходимость патофизиологического и клинического поиска наиболее достоверных методов стратификации операционного риска, учитывающих степень адекватности иммунного ответа пациентов старших возрастных групп, зависящую от изменений нейрогуморального профиля.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций**

Научные положения, сформулированные в диссертации Л.Н.Литвиновой основаны на достаточном количестве пациентов, значительной (3-летней) продолжительности наблюдения, адекватном дизайне исследования.

В исследование были включены пациенты, которым было проведено экстренное оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Эти пациенты имели сердечно-сосудистую патологию в виде АГ, ИБС и/или ХСН, при операциях использовалась эндотрахеальная анестезия. Каждому пациенту на данном отделении проводились общеклинические лабораторные исследования. Проводили инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, консультации необходимых специалистов.

Исследование состояло из нескольких частей. На первом этапе исследования оценили особенности иммунного ответа - изучали уровень ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. В ходе второго этапа исследования были изучены особенности глюкокортикоидного обмена кортизола с позиций исследования стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов. На

третьем этапе были оценены гемодинамические инциденты и оценена степень операционного риска. В ходе операции проводился интраоперационный гемодинамический мониторинг с помощью мониторинговых систем фирмы «Draeger» (Германия). Для оценки влияния синдрома старческой астении на операционный риск пациенты были исследованы по шкале оценки состояния пациента Goldman и шкале оценки операционного риска МНОАР. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (Statsoft 11.0). Даны практические рекомендации, которые могут внедрены в медицинскую практику. Результаты данной работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, представлены в виде устных и постерных докладов на Российских и зарубежных конференциях.

### **Научная новизна исследования**

В результате исследования Л.Н.Литвиновой дано патофизиологическое обоснование взаимовлиянию старческой астении при развитии операционного стресса на формирование гериатрического статуса пациентов. В данной работе показано, что в основе этих процессов лежит нейрогуморальный дисбаланс. Доказано, что снижение адаптационных реакций у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалось в 1,2 раза чаще по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении и в 1,6 раз чаще по сравнению с пациентами среднего возраста. Выявлено, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у пациентов пожилого возраста, что выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 (по сравнению с нормой в 2,7 раза) и угнетения синтеза иммунорегуляторного ИЛ-2 (в 1,3 раза), что в свою очередь, снижает активность Т-клеточного звена иммунитета. Доказано, что синдром

старческой астении носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе, что количественно подтверждается при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови как провоспалительного ИЛ-6, так и ФНО-а. Выявлено, что особенностью состояния обмена кортизола на операционный стресс у пожилых больных со старческой астенией является то, что повышение уровня кортизола у пациентов с синдромом старческой астении спустя 4 часа после оперативного вмешательства сопровождалось недостаточной активацией стресс-протективной рецепции. Показано, что для пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении было характерно развитие избыточных гипертензивных реакций, в меньшей степени – гипотензивных и нарушения сердечного ритма и проводимости, а у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалась обратная тенденция – для них было характерно развитие гипотензивных реакций, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда. Частота развития вышеперечисленных инцидентов зависела от возраста и наличия синдрома старческой астении.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Выявление синдрома старческой астении у пациентов пожилого возраста при развитии операционного стресса необходимо для оценки риска развития гемодинамических инцидентов, так как синдром старческой астении имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с развитием послеоперационной ишемии миокарда у пациентов с синдромом старческой астении ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ) и статистически значимую сильную положительную связь с развитием гипотензивных реакций ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ). Частота развития таких гемодинамических инцидентов, как гипотензивные реакции, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда явно выше в группе с

операционным риском III по шкале оценки состояния пациента Goldman и степени риска IV по шкале оценки состояния пациента МНОАР (Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов) и значительно выше в группах пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, которых было большинство в группах с наивысшим операционным риском. Синдром старческой астении имеет непосредственное неблагоприятное влияние на развитие кардиальных осложнений и увеличение степени операционного риска, что необходимо учитывать при операционном стрессе у пациентов старших возрастных групп.

### **Структура работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации представлен на 147 страницах и содержит 14 таблиц, 5 рисунков. Список литературы включает 215 источников, из них 75 иностранных авторов. По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 - в журналах из перечня ВАК Минобразования РФ, 7 тезисов докладов.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к соискателю не имею, однако при чтении работы возникли следующие вопросы:

1. Выявленные в ходе диссертационного исследования нейрогуморальные изменения типичны только для операционного стресса или могут наблюдаться и при других видах стресса (травматическом, ожоговом и так далее)?

2. Что Вы могли бы порекомендовать для амбулаторного врача для профилактики периоперационных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении?

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Литвиновой Лианы Нодаровны на тему: «Нейрогуморальные особенности операционного стресса при синдроме старческой астении», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Горелик Светланы Гиршевной, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 - геронтология и гериатрия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с помощью современных методических подходов и содержит решение актуальной научной задачи по изучению нейрогуморальных особенностей операционного стресса у пациентов пожилого возраста при синдроме старческой астении, что имеет существенное значение для практической медицины.

Диссертация Литвиновой Л.Н. по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 - геронтология и гериатрия.

### Официальный оппонент:

главный врач АО «КардиоКлиника»,  
доктор медицинских наук, доцент Седова Екатерина Викторовна  
шифр научной специальности 14.01.04 - внутренние болезни



Подпись официального оппонента д.м.н. доцента Седовой Е.В. заверяю  
Инспектор по кадрам АО «КардиоКлиника» Архипова Е. В.  
Адрес организации: 196105, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, лит А. Телефон: 8(812)3310303, e-mail: info@kardioklinika.ru