

*На правах рукописи*

**ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»**

**СЕДОВА**

**Екатерина Викторовна**

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ  
СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Диссертация**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинский наук, профессор

Палеев Филипп Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

Козлов Кирилл Ленарович

Москва – 2017

## Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ) .....	17
1.1. Распространенность ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, смертность и инвалидность среди различных возрастных групп населения .....	17
1.2. Современные подходы к тактике лечения ОКС у пациентов старших возрастных групп.....	20
1.2.1. Особенности консервативной и инвазивной терапии при остром коронарном синдроме.....	20
1.2.2. Особенности выполнения чрескожного коронарного вмешательства при ОКС.....	25
1.2.3 Современные подходы к медикаментозной терапии ОКС.....	26
1.2.3.1 Основные задачи, медикаментозные препараты при ОКС.....	26
1.2.3.2 Антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия при ОКС.....	27
1.2.3.3 Антикоагулянтная терапия при ОКС.....	30
1.2.3.4 Особенности применения миокардиальных цитопротекторов и агонистов дофаминовых рецепторов у больных с ОКС.....	32
1.3. Подходы к стратификации риска при ОКС.....	38
1.4. Возрастные особенности течения острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста.....	43
1.4.1 Клинико-биохимические и функциональные особенности острого коронарного синдрома у лиц старшей возрастной группы .....	43
1.4.2 Характеристика психологических параметров у лиц пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме.....	46

1.4.3 Факторы, усугубляющие течение ОКС в пожилом и старческом возрасте.....	52
1.5 Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома.....	60
1.6. Нейрогуморальный статус при синдроме старческой астении и остром коронарном синдроме.....	66
1.6.1 Нейрогуморальный статус при синдроме старческой астении.....	66
1.6.2 Нейрогуморальный статус при развитии ОКС.....	67
1.7 Возможности реабилитационно-терапевтических программ в гериатрической кардиологической практике при остром коронарном синдроме .....	70
Заключение к главе 1 .....	74
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
2.1. Характеристика исследуемых пациентов.....	76
2.2. Методология исследования (лабораторные и инструментальные исследования).....	81
2.3. Дизайн исследования.....	84
2.3.1 Изучение рисков неблагоприятных исходов у пациентов разных возрастных групп с ОКС в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении.....	84
2.3.2 Анализ нейрогуморального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС.....	93
2.3.3 Оценка эффективности применения метаболических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС путем применения методов компьютерной хемогеномики.....	94
2.3.4 Обоснование и апробация модели оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с ОКС, основанная на сочетанном применении стандартной терапии и цитопротекторов + агонистов D2/D3 рецепторов .....	95
2.4. Статистическая обработка данных.....	98
Заключение к главе 2 .....	98

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.....	100
ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНОЙ АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ .....	100
3.1 Роль синдрома старческой астении в повышении рисков смерти или инфаркта миокарда в краткосрочной перспективе.....	100
3.2 Роль синдрома старческой астении в повышении рисков смерти или инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе.....	101
3.3. Анализ влияния синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения.....	103
Заключение к главе 3 .....	113
ГЛАВА 4. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (ОКС) У ПАЦИЕНТОВ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ.....	115
4.1 Нейрогуморальный статус при ОКС без подъема ST у пациентов со старческой астенией .....	115
4.1.1 Концентрация TNF- $\alpha$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST .....	115
4.1.2 Концентрация IL-1 $\beta$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST .....	119
4.1.3 Концентрация IL-4 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST .....	123
4.1.4 Концентрация IL-6 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST .....	127
4.1.5. Концентрация IL-10 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST.....	131
4.2 Нейрогуморальный статус при ОКС с подъемом ST у пациентов со старческой астенией .....	135
4.2.1 Концентрация TNF- $\alpha$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST .....	135
4.2.2 Концентрация IL-1 $\beta$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST .....	139

4.2.3 Концентрация IL-4 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST .....	143
4.2.4 Концентрация IL-6 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST .....	147
4.2.5 Концентрация IL-10 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST .....	150
Заключение к главе 4 .....	154
ГЛАВА 5. СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА И АГОНИСТА D2/D3 РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ЛЮДЯМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.....	156
5.1 Обоснование сочетанного применения цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом.....	156
5.2 Результаты апробации сочетанного применения цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом .....	161
Заключение к главе 5 .....	168
ГЛАВА 6.ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	169
6.1. Стратификация рисков при ОКС у пациентов старших возрастных групп... 169	
6.2. Сигнальные молекулы нейрогуморального статуса как современные биомаркеры развития рисков при ОКС.....	172
6.3. Инновационные возможности терапевтических направлений у пациентов с ОКС в пожилом и старческом возрасте.....	178
ВЫВОДЫ.....	183
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	186
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	187

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ- артериальная (симптоматическая) гипертония

АКШ- аорто-коронарное шунтирование

БСК – болезни системы кровообращения

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом ST

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КФК-МВ- креатинфосфокиназа МВ

ЛЖ – левый желудочек

НС – нестабильная стенокардия

ОКС- острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъёма ST

ОКСпST-острый коронарный синдром с подъёмом ST

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СА- старческая астения

СГО – специализированный гериатрический осмотр

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЛТ – тромболитическая терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС- центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ- электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

IL-1,6,4,10 – интерлейкины

TNF – $\alpha$  – фактор некроза опухоли

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

К разряду актуальных проблем современной гериатрии относится лечение ишемической болезни сердца (ИБС), значительно снижающей качество жизни пациентов старших возрастных групп, приводящей к дальнейшему развитию осложнений и неблагоприятному исходу. В структуре заболеваемости болезней системы кровообращения (БСК) ИБС занимает первое место, а у людей старше 60 лет встречается значительно чаще, чем в молодом возрасте. У лиц пожилого возраста ИБС составляет 2/3 среди всех причин смерти от заболеваний сердца и 70% среди всех заболеваний [Рибера-Касадо Дж. М., 2002, Гиляров М.Ю., 2017].

Недостаточная эффективность медикаментозного лечения, безуспешность лечения при тяжелых формах ИБС и высокий риск фатальных последствий привели к широкому распространению хирургических методов восстановления коронарного кровообращения. В последние годы наблюдается тенденция к росту количества и доли лиц пожилого возраста среди пациентов кардиохирургического профиля [Никонов С.Ф. и соавт., 2003; Бокерия Л.А. и соавт., 2010].

Одной из распространенных форм ИБС, требующей активной тактики, является острый коронарный синдром (ОКС) [Roffi M. Et al. 2015; Steg G. Et al. 2012; Бокерия Л.А. и соавт., 2013].

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 [Фролова Е.В. и соавт., 2010; Хорошина Л.П., 2011;

Williams В.С. и соавт., 2006]. Кроме того, это состояние резко ограничивает резервные возможности восстановления организма и усугубляет течение кардиологической патологии [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2011; Поляков В.И. и соавт., 2013; Topinkova E., 2012].

Таким образом, в настоящее время в гериатрической науке и практике назрела необходимость патофизиологического и клинического обоснования подходов к ведению больных пожилого и старческого возраста с ОКС.

### **Степень разработанности темы**

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что количество осложнений у больных с острым коронарным синдромом увеличивается с возрастом. Разработаны схемы ведения и лечения таких пациентов, ориентация которых направлена преимущественно на возрастных особенности больных, наличие высокого индекса коморбидности, стратификацию рисков развития осложнений. Литературные данные подтверждают высокую распространённость острого коронарного синдрома среди пациентов старших возрастных групп, увеличивающуюся с возрастом. Многочисленные международные и национальные рекомендации описывают различные тактики выбора стратегий лечения больных с ОКС. Однако не найдено данных в литературе об оценке гериатрического статуса, выявлении синдрома старческой астении у таких пациентов и влиянии его на прогрессирование этого заболевания. Также имеется мало данных о взаимовлиянии гериатрического статуса и нейрогуморального баланса пациентов с синдромом старческой астении на развитие неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома. Практически отсутствуют данные о применении метаболических цитопротекторов совместно со стандартной терапией для коррекции гериатрического статуса пациентов старших возрастных групп.

**Цель исследования:** разработать и научно обосновать модель оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме пациентам со старческой астенией.

**Задачи исследования:**

1. Дать оценку краткосрочным и долгосрочным прогнозам исходов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста.
2. Изучить распространенность старческой астении и основных гериатрических синдромов у больных с острым коронарным синдромом.
3. Выявить группы факторов, являющихся предикторами неблагоприятных прогнозов при остром коронарном синдроме у людей пожилого и старческого возраста.
4. Изучить нейрогуморальный статус и на основе этих данных дать патофизиологическое обоснование взаимовлиянию старческой астении и острого коронарного синдрома на формирование гериатрического статуса пациентов.
5. Изучить терапевтическую эффективность при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте сочетанного применения метаболитических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов и разработать оптимизированную модель оказания помощи при остром коронарном синдроме у людей старших возрастных групп, внедрить ее в практику и оценить эффективность внедрения.

### **Научная новизна**

Впервые изучен вклад синдрома старческой астении в краткосрочные и долгосрочные исходы при остром коронарном синдроме. Показано, что наличие старческой астении повышает риск неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме. Впервые показано, сам острый коронарный синдром является самостоятельным фактором развития и прогрессирования старческой астении.

Впервые предложена классификация предикторов неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста с учетом наличия или отсутствия старческой астении.

Дано патофизиологическое обоснование взаимовлиянию старческой астении и острого коронарного синдрома на формирование гериатрического статуса пациентов. Показано, что в основе этих процессов лежит нейрогуморальный дисбаланс. В результате изучения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом

установлен факт нарастания степени интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов при увеличении степени выраженности коморбидного синдрома старческой астении.

Впервые высказана и подтверждена гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы как у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, так и у больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST, которая нашла количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови провоспалительных факторов некроза опухолей альфа и интерлейкина-6. Установлен факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении. Также исследован и описан феномен значительно более высокой активности провоспалительной части цитокиновой системы больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST по сравнению с больными с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, который сочетается с обратной зависимостью в отношении подавления активности противовоспалительного звена этой системы.

Впервые предложена модификация медикаментозной терапии острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте на основе метода компьютерной хемогеномики *in silico*. Впервые проведено патофизиологическое обоснование введения в медикаментозный компонент лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте сочетанного применения метаболических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов.

### **Практическая значимость**

Использование дополнительных критериев в прогнозировании рисков неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме на основе исследования старческой астении и ее компонентов позволяет своевременно оптимизировать лечебную тактику предотвратить развитие и/или прогрессирование старческой астении и улучшить прогноз. Проведение специализированного гериатрического обследования пациентов пожилого и

старческого возрастов с острым коронарным синдромом, направленное на диагностику саркопении, мальнутриции и когнитивных расстройств при возникновении острого коронарного синдрома, а также через 1 и 6 месяцев от его возникновения, позволяет выявить факторы риска острого функционального дефицита и провести своевременные профилактические мероприятия. Дополнение выбранной лечебной стратегии у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом приемом метаболитических цитопротекторов (например, триметазидина) на протяжении первого, второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут + приемом агонистов D2/D3 рецепторов (например, пирибедила) на протяжении второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 50 мг/сут при наличии преастиении и в дозе 100 мг/сут при наличии старческой астении позволяет предотвратить прогрессирование саркопении, когнитивного дефицита, и, соответственно, улучшить гериатрический статус пациентов и их качество жизни и выживаемость. При возникновении ОКС и поступлении пациента пожилого и старческого возраста в стационар целесообразно проводить специализированный гериатрический осмотр с использованием компьютерной балльной оценки старческой астении – затем оценить риски неблагоприятных исходов с учётом гериатрического статуса – дополнить лечебную стратегию метаболитическим цитопротектором (например, триметазидином) и агонистом D2/D3 рецепторов (например, пирибедилом) для нормализации нейрогуморального баланса, улучшения гериатрического статуса, снижения степени и прогрессирования синдрома старческой астении.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В соответствии с поставленными задачами выбраны методологически обоснованные современные методы общеклинических, функциональных, биохимических, рентгенологических, социологических, психометрических, медико-организационных, математико-статистических исследований, позволяющие получить достоверную информацию о состоянии пациентов с острым коронарным синдромом разного возраста.

Объектом исследования служил контингент людей среднего, пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Исследование выполнено в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience. Исследование выполнено путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов с острым коронарным синдромом на протяжении 2011-2105 гг.

Диссертационная работа состояла из четырёх последовательных этапов. На первом этапе исследования были изучены риски неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия/отсутствия старческой астении, выявлены их предикторы.

Второй этап был посвящен анализу результатов определения в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом маркеров состояния нейроиммуноэндокринной системы: фактора некроза опухолей альфа и линейки интерлейкинов. Данное исследование проводилось методом динамической рандомизации по признакам различной степени выраженности старческой астении, характера острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST, степени цитокинемии, что позволило выявить закономерности формирования нейрогуморального статуса при данной патологии в пожилом и старческом возрасте.

С учетом выявленных закономерностей на третьем этапе путем применения методов компьютерной хемогеномики было проведено обоснование использования метаболического цитопротектора триметазидина и агониста D2/D3 пирибедила для оптимизации используемых лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте.

На четвертом этапе была обоснована и опробована модель с сочетанным применением метаболических цитопротекторов оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Возрастной фактор имеет самостоятельное значение в формировании прогноза исходов острого коронарного синдрома только в старческом возрасте, в

пожилом возрасте возрастной фактор имеет свое значение только при наличии синдрома старческой астении. При этом старческая астения является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте.

2. При наличии старческой преастении и старческой астении острый коронарный синдром является фактором усугубления гериатрического статуса по показателям саркопении, мальнутриции и когнитивного дефицита; при отсутствии старческой преастении и старческой астении острый коронарный синдром не приводит к ухудшению гериатрического статуса.

3. У пациентов со старческой астенией достоверно чаще, чем у пациентов без старческой астении, встречались такие факторы риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома, как низкое систолическое артериальное давление (менее 100 мм.рт.ст.), частый пульс (более 100 ударов в минуту), высокий класс сердечной недостаточности, пониженная масса тела, а сама старческая астения была ассоциирована с такими гериатрическими синдромами как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция.

4. Влияние старческой астении на прогрессирование острого коронарного синдрома и формирование неблагоприятного гериатрического статуса обусловлено нейрогуморальным дисбалансом, проявляющимся в активации провоспалительного статуса и инактивации противовоспалительного статуса, а клиническим выражением этого является прогрессирование таких гериатрических синдромов как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция, что определяет и прогрессирование старческой астении.

5. Терапевтическая эффективность лечения лиц пожилого и старческого возраста, страдающих острым коронарным синдромом, значительно повышается при использовании в рамках существующих лечебных стратегий препаратов, которые способствуют блокированию провоспалительной активации, стимулированию противовоспалительных механизмов, митохондриальной цитопротекции и ликвидации ацетилхолин- и дофаминергического дефицита, в

частности сочетания метаболического цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов.

### **Связь с научно-исследовательскими проектами**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», входит в состав международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience”. Работа поддержана научными программами Университета им. Масарика (Брно, Чехия) и Открытого института человека и природы (Вильнюс, Литва). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Учёного Совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № [REDACTED] от 15 мая 2017, № государственной регистрации [REDACTED]

### **Апробация и реализация результатов**

Результаты диссертации доложены и обсуждены на I научно - практической конференции с международным участием, посвященной памяти Э.С. Пушкиной (Санкт-Петербург, 2005), X ежегодной научно- практической конференции Центра сердечной медицины «Черная речка», «Реабилитация больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы» (Санкт-Петербург, 2006), IV научно-практической конференции Северо-западного федерального округа «Проблемы геронтологии и гериатрии» (Сыктывкар, 2006), конференции, посвященной столетию Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова и столетию профессора А.А. Кедрова (Санкт-Петербург, 2007), II регион. научно - практической конференции Северо-западного федерального округа в рамках III Северного социально-экономического конгресса «Социальные перспективы и экологическая безопасность». Геронтология: от кардиологии к социально-экономич. Аспектам (Сыктывкар, Санкт-Петербург, 2007), Первой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии» (Санкт-Петербург, 2010). Основные результаты исследования внедрены в

деятельность ряда лечебно-профилактических организаций г. Москвы, Санкт-Петербурга, используются в научной и педагогической деятельности Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 40 работ, из них 23 - в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в прочих изданиях, 23 тезиса докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации представлен на 224 страницах и содержит 27 таблиц, 14 рисунков и 3 блок-схемы. Список литературы включает 346 источников, из них 163 иностранных авторов.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ)**

### ***1.1. Распространенность ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, смертность и инвалидность среди различных возрастных групп населения***

Возрастная периодизация— периодизация развития человека от рождения и до смерти, определение возрастных границ этапов в жизни человека, принятая в обществе система возрастной стратификации [Сапогова Е. Е.,2008, Бесчастная А.А., 2007]. В 1965 году на симпозиуме Академии педагогических наук СССР была принята возрастная периодизация, где средний возраст делился на 2 периода и в соответствии с полом: первый период — от 22 до 35 года, мужчины, от 21 до 35 лет, женщины; второй период — от 36 до 60 года, мужчины, от 36 до 55 лет, женщины. Пожилые люди — от 61 до 75 года, мужчины, от 56 до 75 лет, женщины. Старческий возраст приходился на период от 76 до 90 лет, старше 90 лет - считались долгожителями [Крылов А.А., 2001].

Однако демографические тенденции в мире в последние десятилетия четко обозначили проблему пожилых пациентов. Возрастной состав населения меняется в сторону преобладания лиц пожилого и старческого возраста, особенно среди женщин. В настоящее время 10 % всей мировой популяции составляют пожилые люди. Прогнозируется, что в недалеком будущем эта пропорция увеличится до 30 % [Абдуллаева Т.И., 2001; Аверин Е.Е., 2003; Goldberg N., Sackner-Bernstein J.,2003; Amsterdam E.A., 2014]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально пересмотрела возрастные нормы, исключив гендерное различие. Классификация возраста по данным ВОЗ: 18-44 года – молодой возраст, 44-59 лет– средний (зрелый) возраст, 60-74 лет – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий возраст, 90 лет и старше – долгожители [Сапогова Е. Е.,2008, Бесчастная А.А., 2007].

Уровень заболеваемости с возрастом растет. По данным эпидемиологических исследований, практически здоровые люди среди пожилого населения составляют примерно 9%, остальные страдают различными заболеваниями. Сегодня не менее

1/2 пациентов, обращающихся за терапевтической помощью, составляют лица пожилого и старческого возраста. Большинство из них подвержены таким распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), как артериальная гипертония (АГ), атеросклероз магистральных артерий головы и шеи, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. [Агеев Ф.Т., 2003]. Проблема ССЗ у пожилых лиц высоко актуальна ввиду не только значительной распространенности этих заболеваний, но и их общепризнанного негативного влияния на прогноз. Ведущей патологией в структуре ССЗ является ИБС. Согласно данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения является первым признаком ИБС у мужчин в 40,7% и у женщин – в 56,5 % случаев [Акчурин Р.С., 2005]. Заболеваемость стенокардией за последние годы увеличилась на 40,5 %, а острым инфарктом миокарда на 15,3 % [Беленков Ю.Н., 2007]. Кроме того, ИБС – наиболее частая причина смерти лиц пожилого возраста. Ежегодная смертность среди больных старше 65 лет составляет 2-3 % [Белоконь О.В., 2006]. На сегодня недостаточно данных современных масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных ИБС у пожилых больных (их доля составляет суммарно < 10%) [Воробьев П.А., 2002, Козик В.А., 2017].

Распространенность ИБС существенно отличается в различных возрастных группах: в Британском региональном исследовании этот показатель у мужчин в возрасте до 40 лет составил 8%, тогда как в группе 40-59 лет – 25%. Манифестация заболевания у женщин наступает, в среднем, на 10 лет позже, пик ее распространенности (27%) регистрируется после 65 лет. Распространенность ИБС в разных географических зонах варьирует в широких пределах. По данным эпидемиологических исследований, в странах с высоким показателем заболеваемости ИБС этот показатель колеблется от 43000 до 58000 на 1 млн. населения, что определяется этнической принадлежностью, демографической структурой, образом жизни и другими характерными чертами популяции, а также соотношением традиционных факторов риска атеросклероза [Воробьев П.А., 2002; Горохова С.Г., 2001; Alba A.C., 2013].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается высокой как по общим, так и по стандартизованным показателям. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ИБС. По данным Росстата в 2011г. в стране с диагнозом ИБС находилось под наблюдением 7 млн. 411 тыс. больных, причем впервые в течение года это диагноз был установлен у 738 тыс. пациентов. В том же году диагноз ИБС как причина смерти был указан в 568 тыс. случаях, что составляет 397,4 на 100 тыс. населения. В нашей стране ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех ССЗ - 28% случаев [Воробьев П.А., 2002; Гаглоева И. В., 2008; Газарян Г. А., 2005, Хальфин Р.А., 2003].

Наиболее грозным проявлением ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), который проявляется в двух основных формах: ОКС с элевацией сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без элевации сегмента ST (ОКСбпST). Конечным исходом ОКС могут быть нестабильная стенокардия (НС) или, в случае некроза миокарда, инфаркт миокарда (ИМ) (с зубцом Q или без такого). Дифференциальный диагноз между этими двумя состояниями проводится на основании появления или отсутствия кардиоспецифичных маркеров крови. Последние американские рекомендации по лечению ОКСбпST [Amsterdam E.A. et al. 2014] предлагают использовать этот термин вместо терминов «нестабильная стенокардия» и «инфаркт миокарда без подъема ST». Основным патогенетическим механизмом ОКС является острая ишемия миокарда, которая в большинстве случаев развивается в результате разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки с последующим ее тромбозом. ОКС имеет различные клинические проявления в зависимости от выраженности степени обструкции просвета артерии, локализации поражения в коронарном русле, дистальной эмболизации и наличия коллатерального кровотока. Внутрисосудистый рост тромба может быть окклюзирующим и неокклюзирующим. Неокклюзирующий или временно окклюзирующий тромбоз поврежденной атеросклеротической бляшки является наиболее частой причиной ОКСбпST. Продолжительный окклюзирующий тромбоз, как правило, приводит к формированию ОКСпST [Ганюков В.И. 2016].

ОКС является очень существенной проблемой общественного здоровья в развитых индустриальных странах, а также в России [Бокерия Л.А. 2013; Алекян Б.Г. 2013; Концевая А.В. 2013]. В среднем в России регистрируется около 520 тысяч случаев ОКС в год, среди которых 36,4% составляет ИМ, а 63,6% - нестабильная стенокардия [Концевая А.В. 2013]. По данным российского Регистра ОКС почти у половины больных с острой коронарной недостаточностью первым проявлением ИБС является (инфаркт миокарда) ИМ. Поэтому можно предполагать, что только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным [Воробьев П.А., 2002; Гаглоева И. В., 2008; Газарян Г. А., 2005].

## ***1.2 Современные подходы к тактике лечения ОКС у пациентов старших возрастных групп***

### **1.2.1. Особенности консервативной и инвазивной терапии при остром коронарном синдроме**

Лечение ИБС у лиц пожилого и старческого возраста не отличается от такового у лиц среднего возраста. Согласно ныне действующим рекомендациям все пациенты подвергаются ранней инвазивной стратегии при остром коронарном синдроме с подъемом ST, если есть возможность доставить пациента в стационар в течение 90 минут, или тромболизису, если нет возможности проведения экстренной ангиопластики. Для пациентов с ОКС без подъема ST рекомендуется проведение ранней инвазивной стратегии при высоком риске по шкале GRACE, отсроченной инвазивной при среднем риске по шкале GRACE и консервативной при низком риске по шкале GRACE. Однако рекомендуется учитывать и возрастные изменения, и то, что переносимость лекарственных средств с возрастом снижена, поэтому появляется большой риск побочных явлений и сердечных осложнений [Булахова Е., 2013; Карпов Ю.А., 2002; Кратно А.Е., 2013; Косарев В. В., 2010; Метелица В.И., 2002; Неверов И.В., 2001; Ниязова-Карбен З.А., 2002; Hole T., Juvkam P.C., 2005; Jortveit J., Brunvand H., 2006].

В программе медикаментозного лечения предусматриваются следующие принципы.

1. Достижение безболевого эффекта.
2. Восстановление сердечного ритма.
3. Нормализация кровообращения.
4. Улучшение реологических свойств крови.

Из препаратов, рекомендуемых лицам пожилого и старческого возраста, применяются в основном следующие группы [Кириченко А.А., 2001; Косарев В.В., 2013; Оганов Р. Г., 2006; 2009; Шугушев Х.Х., 2013; Alpert J.S., 2004; Andersen H.R., 2005; Berger A.K., 2000; Berton G., 2001]:

1. Нитропрепараты пролонгированного действия.
2. В-блокаторы, которые пожилым людям назначают с большой осторожностью из-за побочных явлений (блокады разной локализации, бронхоспазм, дисфункция синусового узла).
3. Блокаторы кальциевых каналов.
4. Для улучшения реологических свойств крови рекомендуется ежедневный прием препаратов аспирина в малой дозе при отсутствии противопоказаний [Комиссаренко И. А., 2013; Крыжановский В.А., 2001; Симаненков В.И., Федорова Н.В., 2003; Сорокин Е.В., 2003; Щукин Ю.В., 2008; Arntz H.R., Zeymer U., 2004].

Рекомендованы также гиполипидемические препараты при учете их эффективности в 5-летней выживаемости или пищевые добавки, регулирующие липидный обмен, витаминные комплексы с микроэлементами. Широкое применение нашли лазеротерапия, гипербароокситерапия, сухие углекислые ванны, магнитотерапия. Обязательны занятия ЛФК [Евдокимова А.Г., 2013; Козлов К.Л., 2002; Крыжановский В.А., 2001; Оганов Р.Г., 2009; Сорокин Е.В., 2003; Goldstein P., 2005; Kentsch M., 2001; Kimble L.P., 2003; Lagerqvist B., 2005].

Наряду с антиагрегантной, антикоагулянтной и противоишемической терапией в настоящее время ведущее место отводится своевременной реперфузии миокарда, которая позволяет достоверно уменьшить зону некроза, тем самым

снижая смертность и улучшая прогноз у пациентов с ОКС [Руда М.Я. 2007]. Для лечения ОКСпСТ и ОКСбпСТ используются различные подходы.

Так, при ОКСпСТ доказано преимущество первичной ангиопластики и стентирования перед остальными стратегиями. В последних Европейских рекомендациях по ведению больных ИМпСТ приводится следующая формулировка: «В первые 12 часов от начала заболевания методом выбора реперфузионной терапии у больных ИМпСТ является первичное ЧКВ со стентированием инфарктсвязанной коронарной артерии при условии, что оно может быть выполнено опытным хирургом в первые 60 мин от момента первого осмотра больного врачом» (Класс рекомендаций I A) [Steg Ph.G. et al. 2012]. Ранняя инвазивная стратегия зарекомендовала себя очень хорошо, если выполнена в срок. Рекомендуется проводить улучшение организационных мероприятий для сокращения времени доставки пациента в стационар. Хорошим показателем считается, если время от первого контакта до раздутия баллона в артерии («door-to-balon time») менее 120 минут.

Тем не менее в случаях, когда механическая реваскуляризация не может быть выполнена вовремя, на помощь приходит фибринолитическая терапия. Преимущество первичного ЧКВ перед тромболизисом снижается, когда задержка составляет более 120 минут, в зависимости от возраста, длительности симптомов, локализации инфаркта. По данным исследования STREAM, где сравнивался догоспитальный тромболизис с первичным ЧКВ и спасительным ЧКВ в случаях неэффективного тромболизиса, частота достижения первичной конечной точки (суммарной смерти, шока, застойной сердечной недостаточности или реинфаркта в течение 30 дней) была одинаковой (12,4% vs. 14,3%, соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ 0,68-1,09; P=0,21). Однако, в группе тромболизиса было серьезное увеличение внутричерепных кровоизлияний (1,0% vs. 0,2%; p=0,04), в основном, у лиц старше 75 лет [Armstrong PW et al. 2013]. Следует отметить, что хорошие результаты исследования STREAM были связаны с использованием фибринолитического препарата третьего поколения — тенектеплазы, которая характеризуется высокой эффективностью при ранней тромболитической терапии

(до 88%) и удобна в использовании на догоспитальном этапе (болюсное введение за 5—10 секунд, расчет дозы исходя из массы тела больного). С широким распространением тромболитиков третьего поколения стало возможным внедрение так называемой “фармако-инвазивной” стратегии, заключающейся в проведении коронарографии после эффективного тромболиза в течение 24 часов. Если же тромболитическая терапия оказывается неэффективной, то проводится экстренная коронарография с ангиопластикой по жизненным показаниям.

Что касается определения стратегии лечения у пациентов с ОКСбпST, то в первую очередь следует стратифицировать этих пациентов по риску возможных осложнений. Для этого используются различные шкалы. Пациенты в кардиогенном шоке или перенесшие реанимационные мероприятия, должны сразу подвергаться коронарографии. Также важно определять пациентов низкого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых консервативная стратегия будет иметь преимущество по сравнению с инвазивной. Определение тактики регламентируются европейскими рекомендациями по лечению ОКСбпST 2015 года.

Интересным представляется анализ влияния старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения. Пациентам с ОКС проводят одну из четырех лечебных стратегий в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по ведению пациентов с острым коронарным синдромом: 1) экстренная инвазивная – в течение первых двух часов с момента поступления в стационар, 2) ранняя инвазивная – в течение первых 24 часов с момента поступления в стационар, 3) поздняя (отсроченная) инвазивная – в течение 72 часов с момента поступления в стационар, 4) консервативная стратегии.

В соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению пациентов без стойкого подъема сегмента ST Европейского кардиологического общества (2011) у пациентов с высоким риском (индекс GRACE>140) и наличием, по крайней мере, одного фактора высокого риска обоснована ранняя инвазивная стратегия в течение первых 24 часов. К критериям высокого риска относятся:

1. Повышенный уровень тропонинов Т и I или КФК-МВ
2. Сниженная сократительная функция левого желудочка (ФВ менее 40%)
3. Ранняя постинфарктная стенокардия
4. Нарушение экскреторной функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
5. Сахарный диабет
6. Ранее выполненные процедуры реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование или ангиопластика в течение последних 6 месяцев)

В условиях интенсивного потока пациентов с ОКС без элевации сегмента ST с высоким риском по шкале GRACE (более 140 баллов при выполнении расчетов вручную или расчетный показатель смертности более 3% при расчете с автоматическим калькулятором), но без факторов высокого риска, указанных выше, рекомендовано также придерживаться ранней инвазивной стратегии.

Ранняя инвазивная стратегия предполагает проведение КАГ в ближайшие 24 часа от момента поступления. Этот широкий временной диапазон рассчитан на отделения без ангиографии, и запас времени дается на транспортировку больного в ближайший ЧКВ-центр.

Отсроченная инвазивная стратегия (в течение 72-х часов с момента поступления в стационар) показана при балльной оценке по шкале GRACE менее 140, но более 108 баллов (при выполнении расчетов вручную) или при расчетном показателе смертности менее 3%, но более 1% при расчете с автоматическим калькулятором (средний риск), а также имеется, по крайней мере, один критерий высокого риска; или отмечается появление индуцированной ишемии миокарда в ходе проведения нагрузочного тестирования. Немедленный перевод пациента в ЧКВ-центр не требуется, однако его следует организовать в течение 72 часов (например, у больных с сахарным диабетом).

### **1.2.2. Особенности выполнения чрескожного коронарного вмешательства при ОКС**

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при остром коронарном синдроме, как правило, является экстренной ситуацией, поэтому

требует большого опыта оперирующего врача и сопряжено с рядом трудностей и потенциальных осложнений, связанных с обострением течения ИБС. В частности, при экстренном ЧКВ чаще, чем при плановом, встречаются тромботические осложнения.

В последнее время при проведении ЧКВ практически не используется изолировано ангиопластика вследствие высокого риска развития рестеноза. Практически всегда используется имплантация стента. Однако, существуют ситуации когда имплантировать стент не возможно технически или сосуды слишком маленького диаметра или цель процедуры в кратковременном эффекте перед планируемой АКШ. Имплантация стента во всех остальных случаях позволяет добиться более стабильного эффекта, избежать такого грозного осложнения как диссекция сосудов.

Используемые в настоящее время коронарные стенты можно разделить на две группы: стенты с лекарственным покрытием (СЛП) (drug eluting stent – DES) и голометаллические стенты (bar metal stent – BMS). Многочисленные крупные рандомизированные исследования, в том числе RAVEL показали преимущество DES перед BMS. В актуальных на сегодняшний день «Рекомендациях ESC/EACT по реваскуляризации 2014» (Stephan Windecker, Philippe Kolh. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend\\_2\\_rkj\\_15.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend_2_rkj_15.pdf)) для снижения числа рестенозов и реоклюзий рекомендуются к использованию стенты с лекарственным покрытием с уровнем доказательности IA. На сегодняшний день соотношение использования DES и BMS колеблется в зависимости от клиники, страны, контингента пациентов. Среди DES используются в основном стенты третьего поколения. К ним относятся стенты с биodeградируемым полимером, которые характеризуются очень хорошей биосовместимостью. Кроме этого, все больше завоевывает интерес новая группа стентов, которые не имеют полимерного покрытия, при этом позволяют равномерно и постепенно высвободить лекарственное вещество. Данная технология получила название “polymer-free-DESsystemgroup”. Стенты с лекарственным покрытием нового

поколения доказали не только свою эффективность, но и безопасность по сравнению с предыдущими поколениями СЛП [Stefanini GG et al.2012, Planer D et al, 2011, Park K W et al.2013, Содномова Л.Б.,2016]. Таким образом, сейчас практически нет ограничений в использовании СЛП, включая лечение пациентов с сахарным диабетом и многососудистым поражением.

### **1.2.3 Современные подходы к медикаментозной терапии ОКС**

#### ***1.2.3.1. Основные задачи, медикаментозные препараты при ОКС***

Основной задачей фармакологической антиишемической терапии ОКС является снижение потребности миокарда в кислороде (уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, преднагрузки и сократительной способности миокарда) и увеличение доставки кислорода к миокарду (ингаляция кислорода, коронарная вазодилатация). Оксигенотерапия показана пациентам при сатурации кислорода в артериальной крови  $<90\%$ , наличии респираторного дистресс-синдрома или других факторов высокого риска гипоксемии.

Для лечения ОКС используются нитраты. Внутривенный путь введения нитратов более эффективен, чем сублингвальный в отношении облегчения симптомов и регрессии сегмента ST. Доза препарата титруется под тщательным контролем АД до тех пор, пока не купируются симптомы, и не нормализуется АД у пациентов с гипертонической болезнью при отсутствии побочных эффектов.

Пероральная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами должна назначаться в течение первых суток пациентам с ОКСбпST, у которых не было симптомов декомпенсированной СН, низкой фракции выброса, повышенного риска развития кардиогенного шока или других противопоказаний к их приёму. Пациентам с вазоспастической стенокардией показано назначение антагонистов кальция.

Всем пациентам с ОКС, не имеющим противопоказания или факт непереносимости в анамнезе, рекомендованы высокие дозы статинов, которые

следует назначать сразу при поступлении. Контроль показателей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) следует проводить через 4-6 недель. Целевым считается показатель ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л.

Пациентам с явлениями сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, сахарным диабетом или передней локализацией инфаркта показано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в течение 24 часов от поступления. Антагонисты альдостерона (такие как эплеренон) должны назначаться пациентам с сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка под контролем показателей почечного обмена и калия крови.

### ***1.2.3.2 Антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия при ОКС***

Антитромбоцитарная терапия при ОКС должна быть представлена сочетанием приема аспирина и ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов. При этом нагрузочная доза аспирина должна составлять 150-300 мг/сут., а поддерживающая 100 мг в сутки. Самым часто используемым ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов является клопидогрель. Нагрузочная доза клопидогреля составляет 600 мг и поддерживающая 75 мг в сутки.

Однако, как показали данные многих исследований, даже сочетание этих двух антиагрегантов не всегда обеспечивает надежную профилактику тромбозов. Причина отсутствия реакции на клопидогрель стала в последнее время предметом многочисленных дискуссий. Одной из причин нечувствительности пациентов к клопидогрелю находится в полиморфизме гена, ответственного за синтез фермента, превращающего клопидогрель.

В рекомендациях по реваскуляризации и в рекомендациях по лечению ОКС без подъема сегмента ST собрана достаточная доказательная база о двух новых препаратах класса блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора, позволяющих их использовать с большей эффективностью при ЧКВ. Речь идет о препаратах прасугрель и тикагрелор [Roffi M. et al., 2015].

При использовании прасугреля нагрузочная доза составляет 60 мг, с последующим приемом 10 мг в день, в случае тикагрелора – нагрузочная доза 180 мг, с последующим приемом 90 мг 2 раза в день. Оба препарата комбинируют со стандартной дозой аспирина (150–300 мг перорально или внутривенно болюсом 250 (500) мг в качестве нагрузочной дозы с последующим приемом 75–100 мг в день перорально).

Несмотря на более высокую эффективность новых антиагрегантных препаратов, они не получают широкого распространения их среди пациентов пожилого и старческого возраста в силу большего количества противопоказаний и потенциальных побочных эффектов. Так, применение как тикагрелора, так и прасугрела необходимо избегать у пациентов с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, а также у пациентов с повышенным риском развития кровотечения. Кроме того, вероятно, следует воздерживаться от использования тикагрелора у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, гиперурикемией, почечной недостаточностью, брадиаритмиями в отсутствие профилактической имплантации электрокардиостимулятора, а так же у лиц с наличием в анамнезе обмороков или при необходимости продолжения терапии антиагрегантами в течение более 1 года.

В то же время клопидогрел может быть препаратом первого ряда у пациентов с высоким риском развития кровотечений [Nainggolan L., 2009].

Пациентам, перенесшим ОКС, рекомендуется сохранять двойную антиагрегантную терапию в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений (класс рекомендаций I, A) [Wallentin L. et al, 2009; Wiviott S.D. et al., 2007].

На настоящий момент нет данных об эффективности более длительной двойной антиагрегантной терапии чем 12 месяцев при ИМ.

Преждевременная отмена ДАТ, особенно вскоре после имплантации стента влечет за собой значительное повышение риска подострого тромбоза стента, сопровождающегося летальностью 15-45% в течение первого месяца.

Большинство хирургических вмешательств может проводиться без прекращения ДАТ, или как минимум без отмены аспирина. В каждом конкретном случае рекомендуется мультидисциплинарный подход с участием кардиолога, анестезиолога, гематолога и хирурга.

У пациентов пожилого и старческого возраста чаще встречается повышенный риск кровотечений в силу высокого уровня полиморбидности. В связи с этим все чаще приходится учитывать этот факт при планировании тактики ведения пациентов с ОКС. Пациенту с высоким риском кровотечений предпочтительно использование стентов, не требующих длительной двойной антиагрегантной терапии. К этой категории стентов относятся стенты без лекарственного покрытия (голометаллические стенты) и стенты с биореабсорбируемым покрытием. Также для пациентов такого рода более предпочтительно использование бивалирудина во время ЧКВ [Stone GW et al., 2006].

Также для инвазивного лечения пациентов с ОКС используются ингибиторы Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (эптифибатид, тирофибан, абцикисмаб). Эти препараты блокируют рецепторы, претерпевающие конформационные изменения во время активации тромбоцитов, что предотвращает их агрегацию. При проведении ЧКВ у больных с ОКС, ингибиторы Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов предупреждают развитие неблагоприятных кардиальных исходов (смерть, ИМ). Хотя использование препаратов данной группы ассоциируется с повышением риска серьезных геморрагических осложнений, но это не приводит к увеличению частоты геморрагических инсультов. Применение ингибиторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов во время ангиопластики и стентирования при ОКС по последним рекомендациям лимитировано ситуациями спасения или тромботическими осложнениями [Steg G. et al. 2012, Roffi M. et al. 2015].

### ***1.2.3.3 Антикоагулянтная терапия при ОКС***

Для лечения больных с ОКС используют антикоагулянты, поскольку эта группа препаратов направлена на ингибирование активности тромбина и предотвращение его генерации, тем самым снижая риск ишемических событий. Чаще всего используется нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин. Также может использоваться фондапаринукс. Терапия нефракционированным гепарином должна проводиться под строгим контролем активированного частичного тромбопластинового времени. (АЧТВ), значение которого при терапии НФГ должно увеличиваться не более чем в 2,5 раза по сравнению с нормальным. Другими недостатками являются сравнительно низкая биодоступность НФГ при подкожном введении и короткая продолжительность действия, что определяет необходимость постоянной внутривенной его инфузии. Помимо АЧТВ, при проведении терапии НФГ необходим контроль гемоглобина и числа тромбоцитов как минимум один раз в сутки, поскольку НФГ может вызывать тяжёлое осложнение — гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Пациентам с ОКС рекомендовано внутривенное назначение НФГ: болюсно 60-70 МЕ/кг (максимум 5000 МЕ) с последующей инфузией 12- 15 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ/ч), скорректированные по АЧТВ.

Гораздо более удобными в использовании являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), полученные путём деполимеризации НФГ. НМГ при использовании имеют меньшую частоту развития геморрагических осложнений по сравнению с НФГ за счет снижения влияния на фактор IIa. Их предсказуемый антикоагулянтный эффект, обусловленный 90 - 100% биодоступностью при подкожном введении и низким связыванием с белками плазмы, объясняет отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле, за исключением случаев почечной недостаточности и выраженного ожирения. В сравнении с НФГ, применение НМГ (эноксапарина) при ОКС снижает и риск развития других неблагоприятных исходов.

Эноксапарин вводят подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч (у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу снижают до 1 мг/кг подкожно 1 р/сут) в течение всего срока госпитализации больных или в период ЧКВ.

Еще одним современным антикоагулянтом для лечения ОКС является фондапаринукс. Его эффективность и безопасность сравнивалась в рандомизированном исследовании OASIS. Фондапаринукс сравнивался с эноксапарином у пациентов с ОКСбпST и нестабильной стенокардией. Период наблюдения пациентов составил 6 месяцев. По результатам число пациентов, достигших конечных точек (смертность, ИМ или рефрактерная ишемия) было сопоставимо в обеих группах, но частота больших кровотечений на 9-й день была достоверно ниже в группе фондапаринукса [Jolly SS et al. 2009]. Фондапаринукс рекомендован для лечения ОКСбпST с классом доказательности 1B. Он назначается в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозировке 2,5 мг. Если же пациенту выполняется на фоне введения фондапаринукса ангиопластика и стенттирование, то для предупреждения катетерного тромбоза должен вводиться дополнительно гепарин по схеме.

Также при ОКС стал использоваться относительно новый синтетическим аналог гирудина - бивалирудин, являющийся прямым ингибитором тромбина. Бивалирудин в комбинации с ингибитором гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов обладает сопоставимой эффективностью, но большей безопасностью при проведении ЧКВ по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, что выражается в снижении частоты больших интра- и послеоперационных кровотечений. [Stone GW et al., 2006]. Этот эффект прослеживается при лечении всех форм ОКС и стабильной ИБС и потому, согласно рекомендациям, бивалирудин, наряду с НФГ и эноксапарином, показан при интервенционной тактике лечения [Roffi M. et al., 2015].

Использование пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС будет предметом многоцентровых исследований в ближайшее время.

Во время проведения ангиопластики во время ОКС, как правило, используется стентирование. При лечении ОКС используются те же стенты, как и при лечении стабильной ИБС. В отличие от планового стентирования во время инвазивного лечения ОКС чаще используются тромбозэкстракторы и блокаторы рецепторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов для улучшения кровотока и борьбы с эмболизацией периферических участков коронарного русла частями тромботических масс. Использование блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов достоверно снижает такое осложнение лечения ОКС как феномен «no-reflow», выражающийся в отсутствие кровотока по стентированной артерии после имплантации стента. Причиной синдрома «no-reflow» считают ишемическое, особенно реперфузионное, повреждение микроциркуляторного русла миокарда [Reffelman T. et al. 2006].

Использование триметазидина при ОКС в рекомендации не входит, но в литературе есть работы, которые доказывают его эффективность при лечении этой категории пациентов. В частности волгоградские коллеги изучали влияние триметазидина на пациентов с ОКС и установили, что триметазидин позволяет снизить проявления ангинозного синдрома и стабилизировать функцию эндотелия, о чем свидетельствовало достоверное снижение фактора Вилебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [Давыдов С. И., и др. 2014].

#### ***1.2.3.4 Особенности применения миокардиальных цитопротекторов и агонистов дофаминовых рецепторов у больных с ОКС***

К новым подходам в лечении ОКС относят группы препаратов, улучшающих энергетический обмен в клетках сердца. Миокардиальные цитопротекторы – это соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, не влияя на параметры гемодинамики. Наибольшую доказательную базу из них имеет триметазидин [Belardinelli R., Purcaro A., 2001]. Фармакодинамика и фармакокинетика у пациентов пожилого и

старческого возраста отличается от пациентов молодого и среднего возраста. При работе с пациентами старших возрастных групп врачи часто сталкиваются с проблемой полипрагмазии, что приводит к частым побочным эффектам и осложнениям, особенно это относится к антиангинальным препаратам. Миокардиальные цитопротекторы оптимизируют энергетический обмен в миокарде и не оказывают инотропного или хронотропного действия, что является приоритетным при выборе лекарственных средств при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста. По данным исследования TRIMPOL-1 (Trimetazidin in Poland, 1998) у 71 пациента с ОКС старше 65 лет прием триметазида в течение 4 недель достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов: снижал частоту приступов стенокардии, потребность в нитроглицерине, увеличивал продолжительность нагрузки ( $p < 0,01$ ); толерантность к физической нагрузке по данным нагрузочной ЭКГ-пробы на тредмиле - время нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии (на 50 с), время нагрузки до возникновения приступа стенокардии (на 126 с). Побочные эффекты отмечены у 3% пациентов. В исследовании TRIMER (Trimetazidine in Elderly People), включавшем пациентов старше 65 лет с ОКС, из которых 20% были старше 70 лет, отмечена эффективность комбинации триметазида с традиционной терапией и повышение качества жизни обследуемых на фоне лечения данным препаратом [Szwed H., Sadowski Z., Pachoński R., 1999].

Антиоксидантное действие триметазида было проверено и в исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals), в котором приняло участие 19725 больных с острым ИМ в ранние сроки без и с проведением искусственного тромболизиса с целью выявления профилактического действия на «синдром реперфузии». Сравнение проводилось в группах, которым в дополнение к обычной терапии вводился внутривенно триметазидин и применялся эффект плацебо соответственно. По полученным данным было выявлено достоверное благоприятное действие триметазида в профилактике «синдрома реперфузии» (уменьшение распространения зоны инфаркта, снижение

частоты фатальных аритмий, купирование сердечной недостаточности) [Fragasso G., Platty P.M., Monti L., 2003, Rosano G.M.C., Vitale C., Sposato B., 2004, Васюк Ю.А., 2008].

По данным проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine), в котором изучалась возможность применения триметазида в качестве дополнительной терапии при проведении первичной ангиопластики у больных с ИМ, подтвердился его выраженный антиишемический эффект и безопасность. В исследование были включены 94 пациента с ИМ, которые перед проведением первичной ангиопластики инфарктзависимой артерии получали триметазидин (40 мг болюсно, затем 60 мг/сут внутривенно на протяжении 48 ч) или плацебо. Было выявлено достоверно более быстрое возвращение сегмента ST к изолинии в течение первых 6 ч после выполнения ангиопластики у больных, получавших препарат, по сравнению с плацебо [Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. LIST Study Group, 2001].

Пирибедил является агонистом дофаминовых рецепторов, поэтому в литературе часто встречается как противопаркинсоническое средство. Он стимулирует дофаминовые рецепторы в ЦНС, преимущественно в ядрах экстрапирамидной системы, увеличивает кровоснабжение тканей мозга, потребление ими кислорода, улучшает мозговой метаболизм, стимулирует передачу нервных импульсов, повышает электрическую активность нейронов коры (как в период бодрствования, так и в период сна), возбуждает периферические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов и оказывает вазодилатирующее действие. В связи с вышеперечисленными его особенностями появились данные об использовании этого препарата у кардиологических пациентов [Gobert A, Di Cara B., 2003].

С увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга в виде снижения скорости психомоторных процессов, снижения исполнительных функций, слухоречевой памяти,

концентрации внимания [Акимова С.Н., Персашвили Д.Г., 2011, Захаров В.В., 2006]. Пирибедил достоверно улучшает данные когнитивные функции пациентов с ХСН ишемического генеза и может применяться в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных [Акимова Н.С., Мартынович Т.В., 2013].

Проведенное исследование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (Красноярск, 2013) показало, что пирибедил достоверно улучшает когнитивные функции пациентов в послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. Курс лечения пронораном, начиная с восьмого – десятого дня после коронарного шунтирования, в дозе 50 мг/сут безопасен и способствует снижению общей выраженности когнитивных расстройств, уменьшению нарушений зрительной и слуховой памяти (краткосрочной и долговременной), динамического и пространственного праксиса, ассоциативного мышления, а также улучшению внимания. В основной группе пациентов через три месяца после коронарного шунтирования на фоне терапии пирибедилом отмечена статистически значимая положительная динамика когнитивных функций по большинству нейропсихологических тестов. На фоне лечения достоверно улучшилась слухоречевая память по показателям теста заучивания десяти слов при непосредственном воспроизведении ( $p = 0,047$ ) (тест Вилкоксона), при общем количестве воспроизведений в пяти попытках ( $p = 0,001$ ) (тест Вилкоксона). Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований когнитивных функций пациентов после АКШ в более отдаленном периоде для оценки характера течения послеоперационной когнитивной дисфункции и долговременного эффекта терапии [Петрова М.М, Прокопенко С.В., 2013, Sanchis J, 2017].

Однако данных о влиянии триметазидина и пирибедила на больных с ОКС пожилого и старческого возраста весьма мало, они не входят в стандарты лечения таких пациентов. В связи с этим в рамках нашего исследования принято решения изучить эффективность этих препаратов у таких пациентов с помощью хемогеномики. Хемогеномика определяется различными авторами [Caron, 2001,

Kubinyi, 2006, Rognan, 2007] как новая мультидисциплинарная область науки, конечной целью которой является установление полного соответствия между всеми лигандами и всеми мишенями в биологических объектах. По данным Rognan от 2007 года хемогеномика использует методы установления закономерностей на основе компьютерного анализа информации, содержащейся в химических и биологических базах данных. Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) создана для прогнозирования всех видов биологической активности, которое химическое вещество может проявить при взаимодействии с биологическими объектами. Прогноз осуществляется на основе анализа обширной изучаемой выборки, содержащей информацию о структуре биологически известных активных веществ и их взаимодействиях с биологическими объектами. Оригинальность этой компьютерной программы заключается в том, что она является «инструментом» для виртуальной хемогеномики, позволяющим идентифицировать *in silico* наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и, наоборот, наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также предсказывать эффекты, обусловленные взаимодействием конкретных лигандов с конкретными мишенями [Поройков В.В., Филимонов Д.А., 2009].

Практика показывает, что лечение пожилого человека было и остается задачей нелегкой как с чисто практической, материальной стороны, так и в связи с целым рядом психологических нюансов, знание которых необходимо при работе с этой категорией пациентов. Общение с пожилым человеком требует от врача особого такта и терпения. Давая рекомендации, приходится учитывать множество факторов: привязанность стариков к «льготным спискам», ориентацию на «малобюджетные» способы лечения, а также и то, что они попросту забывают вовремя принимать лекарства, путают препараты между собой. Однако наибольшую трудность представляет необходимость учитывать при назначении лекарственной схемы сочетание различных патологических состояний. Практический врач ежедневно сталкивается с ситуацией, когда жалобы пожилого или старого пациента касаются проявлений сердечно-сосудистой и одновременно

церебральной патологии. Кроме того, состояние может усугубляться наличием сахарного диабета, остеоартроза, нарушения толстокишечной моторики и т.д. Нередко следствием оказывается полипрагмазия. Например, анализ рациональности фармакотерапии в одном из крупных российских регионов показал: несмотря на экономические трудности, с которыми сталкиваются ЛПУ, пациенты, в среднем, получали 14,5 препаратов (от 2,6 до 39), причем по основному заболеванию – 7,3, т.е. половину от назначаемых лекарственных средств [Григоричева Е. А., 2013; Козлов К.Л., 2002; Крыжановский В.А., 2001; Перепеч Н.Б., 2002; Подчуфарова Е.В., 2003; Преображенский Д.В., 2003; Репин А.Н., 2004; Руда М.Я., 2003; 2006; Сыркин А. Л., 2002; Granger С.В., 2003; Greco С. А., 2004; Lane G., 2005].

При этом риск возникновения побочных эффектов от принимаемых препаратов у пациентов пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых, а при назначении 3-х и более препаратов он возрастает уже в 10 раз. Старые люди в 2–3 раза чаще, чем пациенты молодого и среднего возраста, госпитализируются по поводу побочных действий препаратов, а наибольшее число связанных с этим смертельных исходов приходится на возрастную группу 80–90 лет. Кинетика лекарств у молодых и у пожилых людей совершенно различны. Это делает полипрагмазию неоправданной, поскольку у стариков множество состояний не подлежит интенсивной фармакотерапии и должно быть корригируемо более мягко и щадяще. Одним из способов, позволяющих минимизировать «проблему полипрагмазии», является назначение пожилым пациентам многопрофильных препаратов, оказывающих позитивное влияние сразу на несколько ведущих соматических заболеваний и при этом имеющих минимальный спектр побочных эффектов и экономическую (ценовую) «привлекательность» [Гендлин Г. Е., 2013; Павликова Е.П., 2002; Панченко Е.А., 2001; Преображенский Д.В., 2002; Терещенко С.Н., 2002; Hamm С., 2000; Neper G., 2004; Hitchcock T., Rossouw F., 2003].

### ***1.3. Подходы к стратификации риска при ОКС***

Выбор стратегии для больных с острым коронарным синдромом определяется по выявлению лиц с высоким риском развития кардио-васкулярных осложнений, таких как рецидивирующий или повторный острый инфаркт миокарда, АКШ или повторное интервенционное вмешательство или летальный исход.

Выделить группы риска и, исходя из степени риска, планировать тот или иной выбор стратегии позволяют стратификационные модели (шкалы), которые помогают более точно определить риск у больных ОКС, по сравнению с экспертной оценкой опытных врачей.

Стратификация риска считается одним из индикаторов качества помощи больным ОКС, а для ее проведения (расчета риска) у пациентов с ОКС применяют стратификационные модели (шкалы) TIMI, GRACE, PURSUIT (для больных с ОКС без подъема сегмента ST), TIMI II (для больных с ОКС и подъемом сегмента ST); CADILLAC (при направлении больных на чрескожные коронарные вмешательства) и другие [Панина А.В., Довгалевский Я.П., Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В, 2012].

Дифференцированное применение шкал стратификации риска развития неблагоприятных исходов помогает в выборе тактики лечения больных с ОКС, тем самым позволяя снизить смертность и частоту повторных госпитализаций по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

Рассмотрим подробнее каждую из них.

Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), предложенная Antman и соавт. в 2000 г., основана на данных двух известных крупномасштабных исследований TIMI-11B и ESSENCE, посвященных сравнению нефракционированного гепарина и эноксапарина при ОКСбпST [Spencer B. King, Sidney C., Smith, John W., Hirshfeld et al., 2007].

В исследовании ESSENCE под наблюдением находился 3171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST из 176 центров в США, Южной Америке, Канаде и Европе. В качестве конечной точки рассматривалась сумма случаев смерти, ОИМ и рецидивирующей стенокардии [Araurjo Goncalves P, Ferreira J, Carlos A, Seabra-Gomes R.,2005].

Исследование TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B Trial) — наиболее крупное из проводимых сравнительных клинических исследований низкомолекулярных гепаринов. В исследовании участвовали 3910 пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда, рандомизация выполнялась в первые 24 часа от возникновения заболевания. При этом большинство больных (81%) имели также ишемические изменения на ЭКГ и/или повышенные уровни маркеров некроза миокарда в крови. В качестве конечной точки рассматривалась сумма случаев смерти, ИМ (в том числе повторных) и неотложной реваскуляризации миокарда, выполненной в связи с возобновлением приступа стенокардии. Результат исследования TIMI 11B оказался аналогичен исследованию ESSENCE — снижение риска суммы неблагоприятных исходов у получавших эноксапарин составило около 15% и сохранялось как минимум до 43-х суток после начала лечения. При этом достоверное преимущество эноксапарина отмечено уже через 48 ч после начала лечения и в эти сроки было максимальным за все время наблюдения. Е. М. Antman и соавторы выполнили метаанализ эффективности эноксапарина в сравнении с обычным гепарином по данным исследований ESSENCE и TIMI 11B, на основании чего был разработан комплексный подход к стратификации риска смерти, ИМ, рецидива приступа стенокардии и/или необходимости неотложной реваскуляризации у больных с ОКС без подъема сегмента ST [Antman E, Cohen M, Vemink R, et al, 2000].

Шкала TIMI для ОКСбпST позволяет определить риск наступления неблагоприятных событий в краткосрочной перспективе, то есть в течение 14 дней после их возникновения.

В шкале учитываются семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум трех факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертензия); прием аспирина в течение последних 7 суток; ранее выявленный 50% и более стеноз коронарной артерии; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; отклонение сегмента ST на электрокардиограмме; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Базовый уровень риска при отсутствии

перечисленных факторов составляет 4,7%. Каждый фактор риска добавляет один балл, максимум 7 баллов, что повышает уровень риска до 40,9%, то есть почти в 10 раз. Высокий балл по шкале TIMI при ОКСбпST свидетельствует о высоком риске смерти, ИМ и повторной ишемии, требующей реваскуляризации. К группе высокого риска относятся больные, у которых сумма баллов превышает 4 [Voersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al., 2000].

Шкала TIMI для ОКСпST основана на исследовании EARLY II и позволяет определить риск наступления смерти пациента в течение 30 последующих дней после начала заболевания. Необходимо помнить, что шкала создана на базе клинических исследований, в которых включались пациенты, поступившие в первые 6 часов ОКС с подъемом сегмента ST и пролеченные тромболитическими препаратами — тканевыми активаторами плазминогена (алтеплаза, ланотеплаза). В шкале учитывают следующие факторы риска: возраст старше 65 лет; наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии или стенокардии; частота сердечных сокращений более 100 в минуту; систолическое артериальное давление менее 100 мм. рт. ст.; симптомы острой сердечной недостаточности (Т. Killip II—IV кл.); передняя локализация ИМ или блокада левой ветви пучка Гиса; масса тела < 67 кг; начало проведения реперфузионной терапии > 4 ч. Базовый уровень риска при отсутствии перечисленных факторов составляет 0,8%. Каждый фактор добавляет баллы, максимум с 9 до 14, что повышает уровень риска до 36%, т.е. почти в 40 раз. Кроме этого, показана возможность долгосрочного (3 года) прогнозирования повышенного риска смерти, развития ХСН и их сочетания [Morrow D, Antman E, Charlesworth A, et al., 2000].

Наиболее распространена модель оценки риска ОКС по шкале GRACE. Шкала основывается на соответствующем исследовании (Global Registry of Acute Coronary Events); верифицирована в исследованиях GRACE и GUSTO. Регистр включал данные 43810 неотобранных пациентов с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), поступивших в 94 больницы 14 стран Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и Новой Зеландии с апреля 1999 г. по сентябрь 2005 г. Конечными точками служили общая смертность и общая смертность и ИМ во

время госпитализации и в течение 6 месяцев после выписки. Проверка работоспособности шкалы проведена проспективно на больных регистра GRACE, поступивших с 1 октября 2002 г. по 30 сентября 2005 г., и на внешней популяции больных с ИМ, вошедших в исследование GUSTO (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes. Angioplasty Substudy Investigators, 2005). С помощью данной шкалы можно оценить риск внутрибольничной летальности, смертности и развития ИМ, а также смерти и развития ИМ в течение полугода (в том числе после выписки из больницы); определить наиболее подходящий для данного пациента с ОКС способ лечения и его интенсивность. В GRACE используются 8 критериев: возраст; изменение сегмента ST; класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip; повышенный уровень систолического АД; увеличение концентрации креатинина сыворотки крови; положительные кардиальные биомаркеры; остановка сердца; тахикардия. Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать следующим образом: низкий риск — смертность менее 1% (при расчете при помощи автоматического калькулятора), количество баллов (при выполнении расчетов вручную) менее 109 баллов; средний риск — смертность от 1% до 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) от 109 до 140 баллов; высокий риск — смертность более 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) более 140 баллов [Fox КАА, Dabbous ОН, Goldberg RJ, et al., 2006].

Известна модель оценки риска PURSUIT, которая основана на дизайне и результатах соответствующего исследования [Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000]. Протокол этого исследования был разработан с целью изучения эффективности эптифибатида (интегрилина), назначаемого в дополнение к необходимой стандартной терапии у больных с ОКС. Всего в исследовании участвовало 10 948 пациентов, которые были исследованы в течение 24 часов от момента появления симптомов нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q.

Критериями включения также были ишемические изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ без стойкой элевации сегмента ST. Учитывались изменения уровня КФК-МВ в сыворотки крови. Конечными точками в исследовании служили случаи смерти и инфаркта миокарда за 30 дней наблюдения. Количество конечных точек также проанализировано через 96 часов от начала лечения. В шкале учитываются такие критерии, как возраст, повышенная ЧСС, увеличенное систолическое АД, депрессия сегмента ST, признаки сердечной недостаточности, повышение кардиальных ферментов в сыворотке крови. Эти критерии ассоциированы с возрастанием смертности и риска ИМ (в том числе повторного) в 30-дневный период [Boersma E., Pieper K., Steyerberg E., Wilcox R., 2000]. Шкала оценки риска PURSUIT показала очень хороший уровень прогностической значимости на период 30-дневного и годового наблюдения.

Шкала риска CADILLAC была разработана на данных одноименного исследования CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), в котором участвововали 2082 пациента с ИМ без кардиогенного шока. Всем им было выполнено первичное (но не экстренное) ЧКВ с рандомизацией на ангиопластику или стентирование с использованием абциксимаба или без него. Полученные критерии затем апробированы на другом независимом исследовании the Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Stent-PAMI), в которое включались схожие пациенты с ИМ (всего 900) и проводились схожие вмешательства, за исключением более редкого применения абциксимаба (5% против 53% в CADILLAC). Тем не менее, месячная и годовая смертность в обоих исследованиях не различались [Halkin A., 2005]. Было отобрано 7 предикторов, которые показали свою независимость в прогнозировании как годичной, так и месячной летальности: почечная недостаточность — скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3 балла), фракция выброса ЛЖ менее 40% (сила 4 балла), послепроцедурный кровоток по шкале TIMI 0-2 (2 балла), класс тяжести ИМ по T. Killip 2/3 (3 балла), развитие анемии (2 балла), возраст старше 65 лет (2 балла), трехсосудистое поражение

коронарных артерий (2 балла). Для упрощения риск- стратификации выделены 3 группы: низкого риска (сумма от 0 до 2 баллов), промежуточного риска (3-5 баллов) и высокого риска смерти (>6 баллов), которые показали высокую предсказательную точность и для 1-месячной, и для 1-годовой выживаемости. При этом разработанная шкала CADILLAC оказалась лучше, чем другие используемые для этой цели модели (TIMI ST-segment elevation, 2000; PAMI, 2004).

Вместе с тем, у существующих прогностических шкал есть ряд ограничений. Среди этих ограничений наиболее значимым можно считать малую изученность в популяции российских пациентов. Также ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, и уточнение роли известных, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга результатов лекарственной терапии у больных с ОКС и после стабилизации состояния.

#### ***1.4. Возрастные особенности течения острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста***

##### **1.4.1 Клинико-биохимические и функциональные особенности острого коронарного синдрома у лиц старшей возрастной группы**

Коронарный атеросклероз, обуславливающий развитие ишемической болезни сердца, особенно распространен у больных старших возрастных групп.

К настоящему времени доказано, что в основе острого коронарного синдрома лежит единый морфологический субстрат - разрыв атеросклеротической бляшки коронарной артерии с формированием на поверхности разрыва вначале тромбоцитарного, а затем и фибринового пристеночного тромба, обуславливающего весь симптомокомплекс клинических проявлений. При этом определяющим фактором для развития варианта острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда) являются исключительно количественные характеристики процесса тромбообразования -

продолжительность и степень тромботической окклюзии коронарной артерии [Евдокимова А.Г., 2013; Кириченко А.А., 2001; Панченко Е. П., 2002; Руксин В.В., 2000; Талибов О.Б., 2003; Dodson JA, 2012].

При ограничении коагуляционного каскада в рамках начальной, тромбоцитарно-сосудистой стадии происходит развитие клинико-лабораторного симптома комплекса, что проявляется длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом с формированием микроочагов некроза в миокарде, выявляемых с помощью высокочувствительных маркеров (тропонины Т и I). На ЭКГ у таких больных обнаруживаются стойкая или преходящая депрессия интервала ST, а также уплощение или негативность зубца Т. В последующем у больных с острым коронарным синдромом без подъема интервала ST возможны следующие исходы (примерно в равном количестве случаев): нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема интервала ST (преимущественно Q-негативный) [Перепеч Н.Б., 2000; Федоровский Н.М., 2003].

В случае последовательной реализации всех стадий тромбогенеза с конечным образованием фибринового каркаса тромба острый коронарный синдром манифестирует развитием трансмурального (с зубцом Q) инфаркта миокарда, т.е. на ЭКГ вначале будет подъем интервала ST, а в последующем появляется патологический зубец Q [Храмов И.С., 2003; Татарина О.В., 2013; Терегулов А.Ю., 2013].

Особенностью развития коронарного атеросклероза у пожилых и старых людей по сравнению с лицами среднего возраста являются медленно нарастающие диффузные поражения всей системы коронарных артерий в сочетании с диффузным миокардиосклерозом и развитием коллатерального кровообращения в миокарде. Относительная компенсация недостаточности коронарного кровообращения у пожилых и старых людей достигается за счет снижения уровня энергетического обмена, повышения роли анаэробного пути образования энергии, уменьшения кислородного запроса тканей и гемодинамическими перестройками. Несмотря на указанные компенсаторные факторы, для пожилых и старых больных весьма характерно снижение так называемого коронарного резерва, что

проявляется в быстром нарастании у них при физической нагрузке и эмоциональных стрессах признаков острой недостаточности коронарного кровообращения и снижении сократительной способности миокарда, часто с явлениями сердечной недостаточности [Комиссаренко И.А., 2013; Шалаев С.В., 2001; Шугушев Х.Х., 2013; Ferrari M, 2015].

Особенности течения ишемической болезни сердца в гериатрии связаны с возрастным ремоделированием сердца, проявляющимся прогрессирующей атрофией миокарда, физиологическим склерозом сосудов миокарда. Развивающееся ремоделирование сердца способствует нарушению, как систолической, так и диастолической функции сердца [Шалаев С.В., 2001; Явелов И. С., 2002, Zhang N, 2017].

С возрастом нарушается электролитное равновесие в миокарде (снижается содержание калия, повышается содержание кальция, натрия), что способствует развитию аритмии у лиц пожилого возраста, возрастает склонность к дисфункции синусового узла [Шалаев С.В., 2001; Явелов И. С., 2002; 2003; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003; Georgescu A, 2013].

Падает регулирующее действие блуждающего нерва, что приводит к автономной деятельности проводниковой системы сердца. На увеличивающиеся стрессовые нагрузки сердце не способно реагировать адекватно.

Все эти изменения приводят к снижению ударного объема на 20%, из-за чего страдают жизненно важные органы.

Стенокардия у пожилых людей имеет ряд особенностей.

1. Болевые ощущения в момент приступа менее интенсивны, но более продолжительны. Стенокардия напряжения не дает выраженной вегетативной симптоматики, но часто протекает на фоне высокого артериального давления.

2. Часто признаком стенокардии у пожилых людей может быть одышка, а не боль.

3. На фоне сердечной недостаточности очень часто приступы стенокардии проявляются нарушением сердечного ритма.

4. Изредка у лиц пожилого возраста на первое место выходит цереброваскулярная недостаточность.

5. У большинства пациентов пожилого возраста стенокардия протекает в форме стабильной стенокардии различных функциональных классов.

6. Загрудинные боли у пожилых людей могут возникать в результате грыжи диафрагмального отверстия диафрагмы.

7. Практически у всех пациентов есть сопутствующая патология – это или облитерирующий атеросклероз, или атеросклеротическая энцефалопатия, или сахарный диабет и т.д. Диагностика заболевания из-за этого затруднена [Явелов И. С., 2002; 2003; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003, Núñez J., 2017].

Таким образом, особенности острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста заключается в следующем: болевой синдром при стенокардии часто бывает менее выражен, боли могут быть различными по локализации, интенсивности и продолжительности, часты безболевые и атипичные формы.

#### **1.4.2 Характеристика психологических параметров у лиц пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме**

Актуальность ишемической болезни сердца (ИБС) в гериатрической практике связана с широкой распространенностью и влиянием этого заболевания на продолжительность жизни людей пожилого и старческого возраста. При ведении больных пожилого и старческого возраста, врач всегда сталкивается не только с клиническими, но и с другими проблемами: психологическими, социальными и деонтологическими. При этом в возникновении и прогрессировании ИБС большую роль играют психологические факторы. У больных ИБС пожилого и старческого возраста часто имеются такие симптомы, как эмоциональная нестабильность, ипохондрия, сниженное настроение. Современные исследования позволяют рассматривать депрессию как независимый фактор риска ИБС. В ряде исследований достоверно показано снижение общей вариабельности сердечного

ритма у пациентов, страдающих различного рода тревожно-депрессивными состояниями, а также с ипохондрическими расстройствами. Данные заболевания имеют много общих признаков: слабость, быстрая утомляемость, анорексия, состояние тревоги, что не снимает актуальности их своевременной диагностики, ввиду того, что симптомы депрессии коррелируют с ухудшением функционального класса стенокардии и смертностью этих больных. Длительное применение медикаментозных средств у этой группы больных нередко приводит к привыканию и утрате реакции на проводимую терапию, влечет за собой целый ряд осложнений [Евсюков А.А., 2010; Ивашкин В.Т., 2011; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003, Díaz-Toro F, Nazzari Nazal C, Verdejo H, 2017].

В настоящее время проблема психосоматических расстройств у больных ИБС различных возрастных групп является одной из актуальных и обсуждаемых. Пациенты пожилого возраста являются обособленной группой риска и нуждаются в более детальном изучении особенностей влияния факторов риска ИБС, которых насчитывается более 300. [Иванова М.А., 2005; Щукин Ю.В., 2008; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003; Iekushi K, 2012]. Больше половины среди них составляют так называемые поведенческие, которые полностью определяются образом жизни больного. Общеизвестно, что стресс определяет течение ИБС, ее осложнения и исходы. Большое влияние на течение заболевания оказывают адаптивные реакции и их связь с личностными и поведенческими особенностями индивида, определяющими его стрессоустойчивость. Общеизвестна концепция поведения типа А, предложенная американскими кардиологами М. Friedman и R.H. Rosenman [Бойцов С.А., 2013; Щукин Ю.В., 2008; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003]. Это решительные, настроенные на конкуренцию, вербально агрессивные, склонные к злости люди. Они энергичны, амбициозны, честолюбивы, воинственны, чаще, чем другие, готовы к постоянной борьбе с окружающим миром, конфликтам, соперничеству, что часто приводит к состоянию стресса. Поведенческая модель типа АБ характеризуется активной и целенаправленной деловитостью, разносторонними интересами, эмоциональной стабильностью и предсказуемостью в поведении, хорошей приспособляемостью к

ситуациям, умело организовывают отдых и справляются с напряженной работой. Поведенческая модель типа Б характеризуется рациональностью, прагматизмом и эмоциональной «скупостью». Это люди рассудительные, сдержанные, дружелюбные, со спокойным характером, свободным отношением к миру и окружающим людям, удовлетворенностью существующим положением и отсутствием напряжения. Они чередуют работу и отдых, им несвойственно состояние эмоциональной напряженности, пассивны в отношении своих обязанностей, им труднее добиться выдающихся успехов в молодости. Эти люди значительно адекватнее оценивают свои способности и ориентируются на ситуацию [Базылев В.В., 2013; Бойцов С.А., 2013].

На сегодняшний день представлены неоднозначные, а во многом и противоречивые данные о влиянии психотипа А на нейроэндокринный статус, вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы (ССС), показатели липидного обмена и системы вторичного гемостаза, степень поражения коронарных сосудов у больных ИБС различных возрастных групп [Карпов Ю.А., 2002]. Практически нет работ по изучению состояния выше перечисленных систем у пациентов с ИБС старших возрастных групп различных поведенческих типов в условиях эмоционального стресса, а это затрудняет профилактику прогрессирования атеросклероза и ИБС. Отсутствие единого мнения о влиянии поведенческой и релаксационной коррекции, риске развития синдрома взаимного отягощения психических и соматических заболеваний, роли различных классов препаратов при лечении больных ИБС пожилого возраста с учетом их психологических особенностей и принадлежности к определенному поведенческому типу, затрудняет осуществление целенаправленной профилактики и лечения [Барбараш О.Л., 2001; Беялов Ф.И., 2002; Симаненков В.И., 2003; Смулевич А.Б., 2005; Yeragani У.К., 2002; Black H.R., 2002; Blackman D.J., 2003].

Многими исследователями установлено, что у 33-80% больных ИБС наблюдаются психические изменения. Часто возникают такие эмоциональные нарушения, как тревога, подавленность, фиксация на своих болезненных

ощущениях и переживаниях, связанных со страхом смерти, потерей самоидентичности, чувства «Я», отчаяние, беспокойство, опасения возникновения повторного приступа, что приводит к развитию тревожно-депрессивного синдрома, характерного в большей степени для лиц пожилого и старческого возраста. [Смулевич А.Б., 2005; Yeragani У.К., 2002; Bosch X., 2002; Bradley Е.Н., 2006; Braunwald Е., 2000; Bueno Н., 2000; Castle N., 2003].

Различают боли в области сердца психогенного характера, которые формируются как следствие стресса в результате тяжелой жизненной ситуации и трудностей адаптации. Причиной стресса могут быть конфликтные ситуации в семье или на работе, утрата близкого человека, различные сексуальные, производственные или общественно правовые трудно разрешимые обстоятельства, приводящие к развитию астенического синдрома. Большое значение в возникновении острых кардиологических приступов психогенного происхождения приобретают при этом физические перегрузки, всевозможные интоксикации, перенесенные операции, соматические или инфекционные заболевания и особенно длительные переживания, связанные с болезнью [Алексеев В.В., 2003; Смулевич А.Б., 2005; Yeragani У.К., 2002; Castle N., 2006; Coccolini S., 2003; De Gevigney G., 2003; Donald D., 2001].

Установлено, что у сердечно-сосудистых больных преобладают тревожные и депрессивно-ипохондрические расстройства. Возникновение этих нарушений связано с преморбидными особенностями личности (тревожно-мнительные) и особенностями течения ишемической болезни сердца. Так, наиболее выраженные психопатологические нарушения выявлены при постинфарктном кардиосклерозе, возникновении стенокардических болей, а также при наличии артериальной гипертензии [Евсюков А.А., 2010; Dracup К., 2001; Eagle К.А., 2004; Erceg Р., 2005; Feliciano J., 2005].

В. Н. Ильина, Е.А. Григорьева (1990) изучали психосоматические соотношения при кардиалгиях пубертатного и климактерического периодов. Оказалось, что клинические проявления кардиалгий в обеих возрастных группах зависели от личностных особенностей, установок на преодоление возрастных недугов.

Заострялись такие черты характера, как мнительность, впечатлительность, пессимизм, раздражительность, что создавало благоприятную почву для различных вегетативных проявлений и снижения адаптационных способностей. Создавался замкнутый круг, который было трудно преодолеть даже при активной установке на борьбу [Евсюков А.А., 2010; Кобалава Ж.Д., 2001; Gaszewska-Zurek E., 2005; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003].

В.В. Николаева и Е.И. Ионова (1989) провели исследование личностных особенностей больных ИБС, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. Результаты исследования показали, что самооценка у большинства больных завышена. Есть основания предполагать, что подобный характер самооценки вызван действием механизмов психологической защиты. Наиболее значим для больных критерий оценки здоровья и взаимосвязь параметров «здоровье», «счастье», «работа», что является прогностически благоприятным. Отсутствует чувство личной ответственности за происходящие события, основной жизненной целью является здоровье, у всех больных отмечаются выраженные страхи за будущее. Уровень личностной тревожности стабильно высокий у всех больных, вне зависимости от тяжести состояния [Алексеев В.В., 2003; Козлов К.Л., 2002].

Наиболее выраженные эмоциональные расстройства наблюдаются у больных, перенесших инфаркт миокарда. Даже при удовлетворительном самочувствии диагноз инфаркт миокарда ассоциируется у больных с угрозой для жизни. Наряду с тревожными опасениями за здоровье, появляются мрачные мысли о будущем, подавленность, страх перед возможной инвалидностью, тревожные мысли о благополучии семьи. Без соответствующего вмешательства эти нарушения закрепляются и сохраняются в течение одного года у 25% выживших. По другим данным, психические нарушения констатировались в 28% случаев. У 50% больных наблюдалась интенсификация возникновения неврозов [Лилли Л., 2007; Козлов К.Л., 2002].

По данным исследований, на 7-ой день после инфаркта миокарда для большинства больных характерны тревожность, страх, физическая и психическая

астения, пессимистическая оценка настоящего и будущего. Выраженность подобных симптомов зависит от класса тяжести инфаркта миокарда, характера личности больного. При психологическом исследовании в этом периоде у больных с 3-4 классами тяжести выявляется подъем по шкалам депрессии, шизофрении, и в меньшей степени ипохондрии. У пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда, затяжные приступы стенокардии и тяжелые гипертонические кризы, подострый период отличается особой тревожностью и более выраженным подъемом по шкале ипохондрии при умеренном повышении шкал депрессии и шизофрении. [Ляпкина Н.Б., 2003].

При этом выявлена тесная взаимосвязь между характером психических реакций на болезнь и преморбидной структурой личности. Особенно это проявляется в гериатрической практике, где пациенты часто отличаются тревожностью, мнительностью, ригидностью, реагируют на инфаркт кардиофобической или ипохондрической реакцией. Лица, и до болезни склонные реагировать на жизненные трудности отчаянием, подавленным настроением, пессимистической оценкой ситуации, и на инфаркт миокарда отвечают депрессивной реакцией [Кобалава Ж.Д., 2000; Комаров А.Л., 2004].

Кроме эмоционально-личностных изменений у больных ИБС наблюдается и снижение умственной работоспособности. В большинстве случаев обнаруживаются динамические нарушения познавательных процессов. Иногда больные отмечают, что уже не могут следить за темпом демонстрации фильмов, с большим трудом воспринимают быстрый темп речи. [Мазур Е.С., 2002; Мартынов А.И., 2004; Комаров А.Л., 2004].

Практически у всех больных ИБС отмечается ослабление концентрации и удержания внимания, более или менее выраженные признаки затруднения распределения и переключения внимания с одного признака на другой. Признаки истощаемости психических процессов в большей степени проявляется у пациентов старшей возрастной группы, где эти изменения накладываются на возрастные изменения мыслительных процессов [Марцияш А.А., 2003; Bergovec M., 2002; Scott Mathis A., 2001].

Таким образом, результаты психологического обследования необходимо учитывать при составлении индивидуальных программ социально-психологической реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для того, чтобы минимизировать возникновение негативных изменений в эмоционально-личностной сфере больных, рекомендуется проводить психокоррекционную работу, направленную на формирование адекватного отношения к болезни.

### **1.4.3 Факторы, усугубляющие течение ОКС в пожилом и старческом возрасте**

Группа болезней системы кровообращения, объединенная в понятие «острый коронарный синдром» (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия), имеет высокий риск внезапной смерти. Острый инфаркт миокарда (ИМ) рассматривается как причина предотвратимой смерти населения России в возрасте 35-64 лет [Довгалецкий П. Я., 2002; Иванова М.А., 2005; Лапотников В.А., 2013]. По данным руководства American College of Cardiology и American Heart Association все пациенты в возрасте 70 лет имеют промежуточный риск, а также все больные в возрасте 75 лет имеют высокий риск возникновения краткосрочного прогноза смертельного исхода или нефатального ИМ. [American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases (statistics) // <http://www.americanheart.org/presenter>].

Сам по себе возраст старше 60 лет является немодифицируемым фактором, усугубляющим течение ОКС лиц пожилого и старческого возраста [Bertrand M.E., Simoons M.L., 2002]. Это обусловлено возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы. Органическое поражение сердца, а также функциональные возрастные изменения миокарда и сосудов, усугубляют течение ОКС. Белково-липидная дистрофия миоцитов с замещением их соединительной тканью приводит к стойкому ремоделированию миокарда, проявляющемуся в дилатации и гипертрофии камер сердца [Kockanek D.K., Smith B.L., 2011]. Такие изменения

миокарда также могут быть следствием перенесённого инфаркта миокарда с выходом в постинфарктный кардиосклероз. По данным исследования GISSI-3, которое включало в себя около 10 тысяч больных с острым ИМ (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, 1994 г.), имеется отрицательное прогностическое влияние дилатации полости ЛЖ  $>60$  мл/м<sup>2</sup> на развитие признаков сердечной недостаточности и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Однако проявлением возрастного ремоделирования миокарда также может являться развитие сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма и проводимости, таких как желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, нарушения ритма, связанные с дисфункцией синусового узла, электролитный дисбаланс, приводящий к гипокалиемии, гиперкальциемии и увеличению ионов натрия в миокарде [Smith B.L., 2012].

Несомненно, развитие прогрессирующих атеросклеротических изменений, возрастное снижение эластичности и способности к дилатации приводит к неспособности выполнять компенсаторную функцию при нарушениях кровообращения. Помимо этого капиллярное русло с возрастом подвергается фиброзированию, облитерации, что приводит к ухудшению трансмембранного обмена и, как следствие, развитию ишемического синдрома в органах и системах [Belperio J, 2016; Бокерия Л. А., 2001; Верткин А.Л., 2004; Лазебник Л.Б., 2003].

Однако помимо возрастных изменений структур сердечно-сосудистой системы факторов, усугубляющих течение ОКС в пожилом и старческом возрасте, достаточно много: развитие частых осложнений и побочных реакций от проводимых медикаментозных и инструментальных лечебных манипуляций, нарушения сердечного ритма и проводимости высоких градаций, декомпенсированная хроническая и острая сердечная недостаточность, полиморбидность [Иванова М. А., 2005; Berezin AE, 2014; Кириченко А.А., 2001].

Полиморбидность (наличие нескольких заболеваний у одного больного) является одной из наиболее частых проявлений возрастных изменений, усугубляющих течение ОКС. Причины могут быть обусловлены патогенетической предрасположенностью, трансформацией возникших состояний

и ятрогенным воздействием, а именно длительным применением медикаментозной терапии, что в итоге приводит к развитию самостоятельных нозологических форм заболеваний. Пациенты пожилого и старческого возраста имеют ряд коморбидных патологий, что в конечном итоге вызывает трудности при выборе необходимой тактики лечения, в частности, сопутствующие заболевания обуславливают высокий риск развития ОКС у пациентов старших возрастных групп, приводят к осложнениям медикаментозной терапии. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, их последующая хронизация приходится на молодой и средний возраст (30-60 лет), а результат их суммарного накопления проявляется соответственно в группах пожилого и старческого возрастов (61-90 лет). В среднем у одного больного в возрасте 60–70 лет диагностируют 2–3 самостоятельных заболевания, после 75 лет – уже 4–6 патологий. Все это требует тщательного подбора и титрования доз лекарственных препаратов [Гендлин Г. Е., 2013; Симаненков В.И., 2003; Инарокова А.М., 2001; Chyu J, 2014; Семиголовский Н.Ю., 2001].

По данным нескольких крупных исследований, а именно Национального регистра инфаркта миокарда (NRFMI), Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE), данных пяти исследований ОКС без подъема сегмента ST (VIGOUR) полиморбидность заключалась в наличии у пациентов пожилого и старческого возраста систолической артериальной гипертензии, тахикардии, сердечной и почечной недостаточности, перенесенных инсультов, наличии декомпенсированного сахарного диабета. При анализе ЭКГ у обследуемых больных старших возрастных групп при ОКС с подъемом сегмента ST часто выявлялись блокады левой ножки пучка Гиса, в соотношении у 5% пациентов младше 65 лет и у 33,8% – старше 85 лет [Иванова М. А., 2005; Carluccio E, 2013; Кириченко А.А., 2001; Латфуллин И.А., 2002; Сорокин Е.В., 2002; Рибера Касадо Дж., 2000].

По рекомендациям специалистов, пациенты с сахарным диабетом нуждаются в более интенсивном наблюдении, прежде всего в контроле уровня глюкозы (есть данные, что повышение на 3 ммоль/л глюкозы у больных с ИМ повышает

смертность на 20% при длительном наблюдении). При этом у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом процедуры ангиографии и/или ангиопластики могут вызвать контрастиндуцированную нефропатию [Оганов Р. Г., 2009; Carluccio E, 2013].

Наличие почечной дисфункции является дополнительным фактором, усугубляющим течение ОКС у лиц старших возрастных групп. Нарушение работы почек увеличивает риск кровотечения. Данные национальных регистров Европы и США демонстрируют повышенную почти в 2 раза частоту кардиальной смертности и смертности от других причин у больных с хроническими заболеваниями почек, даже включая I степень недостаточности. Хронические заболевания почек являются новым нетрадиционным фактором риска. Следует помнить, что причиной почечной недостаточности приблизительно в 50% случаев является сахарный диабет. Больные с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST демонстрируют такую же частоту почечной недостаточности, как и другие больные с острыми и хроническими формами ИБС [Гендлин Г. Е., 2013; Инарокова А.М., 2001; Семиголовский Н.Ю., 2001].

В Европейских рекомендациях есть ссылки на то, что клиренс креатинина и/или гломерулярной фильтрации необходимо рассчитывать для каждого пациента, госпитализированного по поводу острого коронарного синдрома без элевации ST. У мужчин и женщин преклонного возраста, а также у больных с недостаточной массой тела нормальный уровень креатинина в плазме крови может не соответствовать имеющимся у них сниженным уровням клиренса креатинина и гломерулярной фильтрации. У пациентов с хроническими заболеваниями почек и клиренсом креатинина <60 мл/мин отмечают повышенный риск развития кардиальных осложнений, поэтому они нуждаются в проведении реваскуляризации при первой возможности. Следует учитывать возможность развития контрастиндуцированной нефропатии [Григоричева Е.А., 2013; Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2002; Симаненков В.И., 2003].

Также при выборе медикаментозных препаратов необходимо учитывать, что сердечно-сосудистые лекарства элиминируют через почки, что подчеркивает

важность выявления почечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста.

Частота случаев анемии у больных с острым коронарным синдромом может составлять 51,0% (диагноз анемии устанавливают согласно рекомендациям ВОЗ - гематокрит <39% для мужчин и <36% для женщин и уровень гемоглобина <13 г/дл для мужчин и <12 г/дл для женщин). Метаанализ исследований, в которые включили около 40 000 больных с острым коронарным синдромом (включая ИМ), установил у них достоверное влияние анемии на дальнейший прогноз. Повышение частоты смерти, ИМ и повторных ишемических атак зарегистрированы при уровне гемоглобина <11 г/дл - 1,45% на каждый 1 г/дл по сравнению с больными с уровнем гемоглобина 15-16 г/дл. Но частота кардиоваскулярных осложнений также повышалась при уровне гемоглобина >16 г/дл. Наличие анемии чаще выявляют как сопутствующее заболевание у пациентов преклонного возраста, с сахарным диабетом и почечной недостаточностью. Анемия ухудшает прогноз при проведении перкутанного коронарного вмешательства или GABG [Сыркин А. Л., 2001; Chyu J, 2014].

Низкий исходный уровень гемоглобина является независимым маркером риска развития ишемических событий и кровотечений в течение 30 суток заболевания. Это рекомендуется учитывать при определении степени риска. Все необходимые анализы должны быть выполнены перед определением тактики лечения. Незначительная анемия у больных с острым коронарным синдромом без элевации ST не требует гемотрансфузии, за исключением случаев анемии вследствие применения соответствующих препаратов [Сыркин А. Л., 2001; Терещенко С.Н., 2002; Goldberg N., Sackner-Bernstein J., 2003].

По данным Фремингемского исследования случаи поздней диагностики ИМ составляли 25% всех ИМ, среди них 60% у пациентов в возрасте 85 лет, что также является фактором, усугубляющим течение ОКС [Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G., 2004]. И чаще поздняя диагностика осуществлялась именно у лиц с наличием сопутствующих острых заболеваний, таких как пневмония, ХОБЛ, деменция, обмороки. Развитие ОКС происходило вследствие нарушений гемодинамики или

увеличения потребности миокарда в кислороде. Как уже упоминалось ранее, связанные с возрастом состояния - анемия, почечная болезнь, деменция могут быть предшественниками развития ОКС. Необходим комплексный подход к выявлению коморбидных состояний, к определению воспалительных маркеров (С-реактивного белка и интерлейкина-6), содержанию альбумина, потере веса, подвижности, питанию, функциональным возможностям, психо- эмоциональным и социальным проблемам, так как всё это важные маркеры, усугубляющие течение ОКС [Walston J., McBurnie M.A., Newman A., 2002, Fisher A.L., 2005].

Следующим фактором риска для пациентов пожилого и старческого возраста является атипичное течение ОКС, которое проявляется малосимптомно или в виде безболевого форм ИМ. По данным исследования NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) болевые ощущения за грудиной при развитии ОКС с подъемом сегмента ST отмечались в 89,9 % случаев у пациентов в возрасте менее 65 лет, а в возрасте 65 и старше в 56,8 % случаях [Metz B.K., White H.D., Granger C.B., Simes R.J., 2001].

Атипичное течение у пациентов старших возрастных форм, особенно с нарастающей сердечной недостаточностью, характеризуется тем, что наличие одышки, появление аритмии также могут быть эпизодами начинающейся ишемии миокарда. Нередко болевой синдром ишемического генеза проявляется только ощущением давления за грудиной или лёгкой ноющей болью. Триггерными факторами приступа ОКС у лиц пожилого и старческого возраста являются инфекционные заболевания или обострение хронических заболеваний, отказ от принятия лекарственных средств. Развитие ОКС часто сопровождается неврологической симптоматикой. Отсутствие жалоб на боли, характерные для стенокардии, в ряде случаев может быть обусловлено возрастным изменением психики больного, развитием когнитивных нарушений или деменции, ослаблением психических реакций. Иногда проявлениями начинающегося ОКС могут быть затруднение глотания, ощущения давления, остановка пищи в пищеводе. Наиболее частые атипичные проявления ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста появляются вследствие медленно развивающегося

атеросклероза коронарных артерий на фоне слабой вазомоторной реактивности и вследствие снижения уровня метаболизма в сердечной мышце. Следует учитывать, что к особенностям клинических проявлений ОКС у лиц пожилого и старческого возраста относятся: постепенное начало приступа, не выраженная эмоциональная окраска, пролонгированное течение с замедленным восстановительным периодом, длительность приступа больше, чем у людей среднего возраста. По данным Глобального регистра острых коронарных событий GRACE средний возраст пациентов, у которых наблюдалась стертая болевая картина, составил 72,9 года, средний возраст пациентов с типичными ангинозными приступами – 65,8 года. По данным Национального регистра ИМ NRMI только 40% пациентов в возрасте 85 лет имели типичную боль в груди по сравнению с 77% у пациентов младше 65 лет. Все же болевой синдром за грудиной остается общепринятым признаком ОКС независимо от возраста, однако пациенты старших возрастных групп часто предъявляют жалобы на одышку (49%), тошноту и рвоту (24%), обморок (19%) как первично возникшие, что приводит к позднему диагностированию и госпитализации [Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G., 2004].

Однако стоит отметить, что не любой болевой синдром в области груди, особенно длительно протекающий и имеющий постоянный характер, относится к проявлениям ОКС. У пациентов старших возрастных групп особенно часто встречаются заболевания позвоночника и суставов, что также вызывает характерный болевой синдром, как и при ОКС. При проведении дифференциального диагноза в данном случае необходимо учитывать не только локализацию и иррадиацию болей, но и их длительность, условия возникновения и прекращения, эффективность антиангинальных средств [Рожкова И.Г., 2003; Berezin AE, 2014, Коваленко В.Н., 2008].

Как упоминалось ранее, стёртый атипичный характер ОКС приводит к поздней госпитализации пациентов старших возрастных групп с развитием острой сердечной недостаточности или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., 2002]. Острая

сердечная недостаточность (ОСН), предшествующая инсульту, у пациентов пожилого и старческого возраста развивается чаще, чем у лиц среднего возраста. ОСН встречается у 26 и 36% в пожилом и старческом возрасте по сравнению с 16 и 22% в молодом и среднем возрасте. По данным исследования CRUSADE подобная тенденция наблюдается и в отношении предшествующего инсульта у пациентов в возрасте 85 лет – 18% по сравнению с более младшими группами возраста - 8%, а также в отношении почечной дисфункции. Безусловно, частота сердечного ритма (ЧСС) и повышение артериального давления (АД) являются независимыми факторами смерти [Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., 2004]. Острая сердечная недостаточность протекает в виде отека легких, кардиогенного шока, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболий, динамических нарушений мозгового кровообращения, развития тревожно-депрессивного синдрома. [Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., 2003]. Одним из факторов, усугубляющих течение ОКС в группе лиц пожилого и старческого возраста, является снижение частоты проведения ранней экстренной реваскуляризации (ТЛТ, ЧКВ). Все это связано с тем, что у этой группы пациентов ОКС протекает тяжелее, увеличивается количество летальных исходов и осложнений. С учетом других факторов, усугубляющих течение ОКС, госпитальная смертность возрастает на 70% при каждом 10-летнем увеличении возраста, причем средний возраст, в котором мужчины подвергаются первому сердечному приступу, – 65,8 года, женщины – 70,4 года [American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005].

Имеющаяся в настоящее время доказательная база диагностических и лечебных подходов при ОКС основана на результатах исследований лиц молодого и среднего возраста с недостаточным количеством наблюдений за больными пожилого и старческого возраста, в связи с этим подобная ситуация подводит к необходимости изучения факторов, усугубляющих течение ОКС в старших возрастных группах. Также отметим, что опеределение возможных факторов, усугубляющих течение ОКС в пожилом и старческом возраста, требует индивидуальных подходов и тщательной интерпретации клинических симптомов.

### ***1.5. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома***

Синдром старческой астении (англ. frailty) – представляет собой характеристику состояния здоровья пациента пожилого и старческого возраста, которая отражает потребность в уходе. Наиболее употребимым и простым определением старческой астении является определение Fried et al., согласно которому данный клинический синдром включает в себя сочетание пяти позиций: потеря веса (саркопения), доказанное динамометрически снижение силы кисти, выраженная слабость и повышенная утомляемость, снижение скорости передвижения, значительное снижение физической активности. По данным этих же авторов, старческая астения развивается при наличии трех и более симптомов, в случае же присутствия одного или двух из них имеет место старческая преастения. [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2013, Fried L. P., Ferrucci L., Darer, J.,2004].

Синдром старческой астении включает в себя сочетанное повреждение костно-мышечной, иммунной и нейро-эндокринной систем организма. Повреждение костно-мышечной системы проявляется в снижении мышечной массы, нарушении мышечной терморегуляции, снижении потребления мышцами кислорода, нарушением иннервации. Сдвиги иммунной системы проявляются в снижении продукции иммуноглобулинов А, G, интерлейкина 2, активации продукции интерлейкина 6. В плане нейроэндокринной системы происходит снижение продукции и содержания гормонов роста, эстрогенов и тестостерона, инсулиноподобного фактора роста – 1, витамина D. Происходит увеличение инсулинорезистентности, повышается симпатический тонус, нарастает стероидная дисрегуляция [Rockwood K.,2011, Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., 2013].

В основе развития синдрома старческой астении участвуют три возраст-зависимых состояния, а именно развитие синдрома мальнутриции (синдрома

недостаточности питания), саркопении (возрастное снижение мышечной силы) и снижение метаболического индекса и физической активности [Yao X. Clin., 2011].

Синдром мальнутриции обусловлен физиологическим старением желудочно-кишечного тракта и возрастными изменениями в ротовой полости. Все это вместе взятое приводит к снижению аппетита, снижению объема и качества принимаемой пищи и синдрому недостаточности питания. Его основными клиническими проявлениями являются снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение объема физической активности, активности повседневной жизни, снижение массы тела. Процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, которые, совместно с мальнутрицией, обуславливают формирование возраст-ассоциированной мышечной слабости или саркопении. Снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности происходит вследствие развития синдрома мальнутриции, саркопении, а также характерной для пожилого и старческого возраста полипрагмазии. Данные процессы приводят к нарушению функционирования всех органов и систем, в том числе снижают когнитивные способности [Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. 2013, Yao X. 2007, Morley J. E., Kevorkian R., Banks W. A., 2007].

Классификация синдрома старческой астении, сформулированная рабочей группой, проводившей Канадское исследование здоровья и старения (CSHA, 2009), основана на поэтапном развитии данного процесса. Синдром старческой астении, согласно данной классификации, может проходить следующие этапы развития [Коновалов С.С, Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Кветной И.М., 2008]:

- Удовлетворительный гериатрический статус (хорошее здоровье) характеризуется сохранностью здоровья: пациенты активны, энергичны, имеют высокий уровень мотивации, не ограничены в физической активности; или хорошим здоровьем: имеются заболевания в неактивной фазе, которые несколько снижают функциональное состояние; или хорошим здоровьем при наличии успешно леченных хронических заболеваний: имеются отдельные симптомы

хронических заболеваний, которые хорошо контролируются проводимой терапией, но в еще большей степени снижают функциональное состояние;

- Синдром старческой преастении характеризуется состоянием с волнообразным течением заболеваний: частые периоды обострения, декомпенсации патологии, что в значительной степени снижает функциональные возможности;

- Легкая степень синдрома старческой астении характеризуется незначительными ограничениями активности;

- Умеренная степень синдрома старческой астении характеризуется формированием потребности в длительном по времени уходе;

- Выраженная степень синдрома старческой астении характеризуется необходимостью в постоянном, тщательном уходе;

- Терминальная стадия заболевания характеризуется полным ограничением функциональной возможности.

Диагностика синдрома старческой астении и выявление степеней тяжести его развития проводится с помощью специализированного гериатрического осмотра (СГО) (comprehensive geriatric assessment), который включает в себя оценку гериатрического статуса по следующим пунктам:

- сведения о личности пациента: семейный анамнез, условия жизни, потребность в дальнейшей помощи (при деменции, депрессии, при одиночестве), включая потребность в госпитализации в социальные учреждения стационарного типа; оценка качества жизни, экзистенциальные аспекты старости в конкретном индивидуальном случае, жизненные приоритеты конкретного человека.

- физикальный статус: выявление гериатрических синдромов, например, синдрома падений, гипотермии, недержания мочи, мальнутриции, гипомобильности, возрастного андрогенного дефицита и прочих.

- функциональная диагностика: оценка состояния стабильности и степени возрастных изменений походки; выявление функционального потенциала с применением опросников и шкал, например, Активности Повседневной Жизни (ADL); выявление степени инволютивных изменений основных органов и систем.

- оценка психического статуса: выявление возраст-ассоциированных изменений психического статуса (когнитивный дефицит, деменция или депрессия); выявление возраст-ассоциированных психологических особенностей личности (наличие синдрома дезадаптации в доме престарелых, синдром насилия над стариками, наличие хронического стресса); нозологическая диагностика, то есть выявление психической патологии; оценка психиатрического анамнеза во взаимосвязи с течением соматической патологии, например, развитие состояния делирия при декомпенсации соматической патологии.

- изучение социального статуса: выявление социальной роли и характера социальных взаимоотношений человека пожилого и старческого возраста; характер (в частности, безопасность) среды обитания, потребность в различного вида социальной помощи [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2012].

Проведение СГО основана на применении опросников и шкал, которые легли в основу оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» (свидетельство о государственной регистрации № 2013660311) по выявлению синдрома старческой астении [Горелик С.Г., 2015]. Программа включает в себя оценку следующих 5 показателей: выявление степени способности к передвижению, выявление риска развития синдрома мальнутриции, оценку когнитивных расстройств, оценку морального состояния пациента, оценку степени независимости в повседневной жизни.

По шкале «Оценка двигательной активности у пожилых» (Functional mobility assessment in elderly patients) [M.Tinetti в 1986 году] выявлялась степень способности к передвижению, состоящая из двух частей, а именно определение параметров устойчивости и ходьбы.

По опроснику Mini nutritional assessment (MNA), состоящий также из двух частей [Rubenstein L., Harker J., Salvà A., Guigoz Y & Vellas B., 2001; Guigoz Y., 2006], определялся риск развития синдрома мальнутриции. Первая часть даёт информацию о физикальных данных, при развитии синдрома мальнутриции.

Вторая часть оценивает регулярности питания, качество, факторам, влияющие на пищевое поведение.

По опроснику «Мини-исследование умственного состояния» (Mini-mental state examination) [Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975; Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005] выявляется степень когнитивных расстройств и оценка тяжести деменции.

По опроснику «Philadelphia geriatric morale scale» [Lawton M.P., 1975; Lawton M.P., Kleban M.H., Rajagopal D.&Dean, J., 1992] проводится оценка морального статуса больного, его удовлетворения собой, чувства его необходимости, субъективного впечатление о личных потребностях и удовлетворения со стороны внешнего мира.

Шкала Бартел [Machoney F., Barthel D., 1965] применяется для оценки степени независимости пациента от посторонней помощи в повседневной жизни.

Каждый из этих разделов оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» для выявления степени синдрома старческой астении состоит из 10 и более вопросов, которые оцениваются по баллам (таблица 1).

Таблица 1

Разделы оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» для выявления степени синдрома старческой астении

Гериатрический синдром
Нарушение устойчивости
Нарушение ходьбы
Снижение уровня общей двигательной активности
Риск развития синдрома мальнутриции
Снижение когнитивных способностей
Снижение степени морального благополучия

Снижение уровня независимости в повседневной жизни
--

С помощью автоматического подсчёта баллов программой определяется степень синдрома старческой астении [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2012, Горелик С.Г., 2013].

Целый ряд работ свидетельствует о неблагоприятном сочетании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом старческой астении или старческой преастении. В ряде публикаций отмечается связь старческой астении с различными факторами риска ИБС, такими как маркеры воспаления, концентрации гомоцистеина крови, снижение уровня ЛПВП, сахарный диабет, курение, абдоминальное ожирение [Оганов Р.Г., 2006; 2009].

Наличие у пациента ИБС сопровождается трехкратным увеличением частоты развития старческой астении. С другой стороны, отмечено четкое отрицательное прогностическое значение старческой астении и даже ее отдельных компонентов (саркопении, уменьшения подвижности) в отношении выживаемости больных с ССЗ в целом [Ильницкий А.Н., 2001; 2003]. Нам не удалось найти работ, посвященных феномену старческой астении у пожилых больных с ИБС, что только актуализирует данную проблему. Изучается связь старческой астении с исходами кардиохирургических вмешательств [Козлов К.Л., 2001;2002]. При анализе клинических ситуаций предсказуемо выявлено, что пациенты со старческой астенией ограничены в переносимости физических нагрузок ( $p < 0.001$ ) и имеют более низкое качество жизни ( $p < 0.001$ ), отягощены в отношении сопутствующих заболеваний ( $p < 0,05$ ). Однако наиболее интересным представляется корреляция проявлений астении с данными коронарографии. Выявлено, что даже после исключения из анализа роли возраста и пола у пациентов, страдающих старческой астенией, чаще встречается поражение ствола левой коронарной артерии или многососудистое поражение коронарных артерий ( $p < 0,05$ ) [Козлов К.Л., 2001;2002]. Приведенные данные как нельзя лучше свидетельствуют об особой роли старческой астении в развитии атеросклероза в популяции пациентов старше 65 лет [Крыжановский В.А., 2002; Щукин Ю.В., 2008; Ades P.A., 2002]. Работ по изучению старческой астении при острых формах

ИБС крайне мало. В рекомендациях по ведению ИМ у пожилых отдельно говорится о необходимости новых работ, изучающих влияние старческой астении на достижение целей проводимого лечения и выживаемости таких пациентов. Данные работы позволят более точно оценить потенциальные риски возрастных пациентов, уточнить объем и приоритеты проводимой терапии [Aggarwal A., 2001].

## ***1.6. Нейрогуморальный статус при синдроме старческой астении и ОКС***

### **1.6.1 Нейрогуморальный статус при синдроме старческой астении**

Развитие у пациентов старшей возрастной группы синдрома старческой астении влияет на оксидантный и нейрогуморальный статус. По данным «Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения» было определено, что при развитии возраст специфичной астенизации отмечается усиление прооксидантных процессов с одновременным ослаблением антиоксидантных. Это наглядно было показано по коэффициенту SH/МДА, снижение которого достоверно составляло  $5,9 \pm 0,4$  у пациентов с удовлетворительным гериатрическим статусом,  $4,1 \pm 0,4$  у пациентов с наличием синдрома преастении,  $3,7 \pm 0,4$  у пациентов с наличием синдрома старческой астении.

Нейрогуморальный провоспалительный статус также претерпевал изменения у пациентов старших возрастных групп при присоединении синдрома старческой астении. Развитие возрастспецифичной астенизации было достоверно ассоциировано с повышением содержания цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- $\alpha$ . Содержание интерлейкина -1 достоверно повышалось на  $46,1 \pm 1,3$  пг/мл, интерлейкина -2 повышалось на  $30,8 \pm 1,0$  пг/мл, интерлейкина -6 - на  $1,4 \pm 0,1$  пг/мл. Фактор некроза опухоли менялся достоверно в следующем соотношении:  $145,1 \pm 2,5$  пг/мл у пациентов с удовлетворительным гериатрическим статусом,  $165,2 \pm 2,0$  пг/мл у пациентов с синдромом старческой преастении,  $197,1 \pm 2,0$

пг/мл у пациентов с синдромом старческой астении [Ильницкий А.Н, Прощаев К.И, Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В., 2013].

Известно, что процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, при старении также происходит снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности. Формирование процессов старения происходит при активном участии оксидантных и провоспалительных процессов, интенсивность которых увеличивается по мере формирования синдрома старческой астении [Ильницкий А.Н, Прощаев К.И, Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В., 2013, Кветной И.М., 2012].

Следует подвести итог, что формирование старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейрогуморальных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем, то есть удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении.

### **1.6.2 Нейрогуморальный статус при развитии ОКС**

Что касается изменений нейрогуморального провоспалительного и оксидативного статуса при развитии ОКС, то по этому вопросу ведется много исследований. Повышенные уровни натрийуретического пептида (BNP) и интерлейкина-6 (IL-6) являются маркерами коротко- и долгосрочного прогноза смерти. Растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы (sICAM-1) и интерлейкин-6 требуют детального изучения для выяснения патогенеза ОКС [М.Н. Долженко, 2008].

В настоящее время также имеются достоверные данные, что изменение нейроиммуноэндокринного статуса при остром коронарном синдроме, а именно более высокое содержание IL-6, IL-10 и других маркеров, имеет место быть. Установлено, что нарушение баланса цитокинов, в основном, про- и противовоспалительного ряда, таких как интерлейкины IL-6 и IL-10, играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и в процессах

дестабилизации атеросклеротической бляшки [Abacilar F., Dogan O., Duman U., 2015]. Результаты исследований указывают на гиперэкспрессию их при такой форме ишемической болезни сердца, как острый коронарный синдром. Уровень IL-6 и IL-10 в крови может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки выраженности системной воспалительной реакции при ишемической болезни сердца [19. Formica F., Broccolo F., Martino A., 2009].

Особая роль отводится нехватке гормона мелатонина. Мелатонин способен как угнетать, так и стимулировать иммунную систему. В ряде клинических исследований получен стимулирующий эффект мелатонина на секрецию IL-1, IL-2 и IL-6. Взаимосвязь продукции мелатонина с другими цитокинами не изучалась и требует проведения дальнейших исследований [Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., 2013].

В Германии ведутся работы по оценке различных воспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и 8), а также различных иммунологических показателей (CD4 и CD8 клеток, моноцитов и HLA-DR) для определения рисков при развитии ОКС. В рамках этих исследований уже имеются первые результаты, а именно недостаток витамина D и других биохимических маркеров значительно ниже у пожилых пациентов, нежели у пациентов среднего возраста, также более выражен воспалительный статус у пациентов старших возрастных групп [Börgermann J., Lazouski K., Kuhn J., 2012].

В современных зарубежных исследованиях также проводится анализ генетической информации. Выявлено, что наличие липопротеиновой липазы S447X со стоп-кодоном интерлейкина-8 может влиять на цитокинемию и степень нарушения функции органов и развития осложнений при остром коронарном синдроме. Доказано, что ген липопротеин липаза полиморфизм S447X протектор от развития атеросклероза. Пациенты с IL-6-174GG и IL-8-251AA генотипами имеют высшую концентрацию послеоперационных циркулирующих IL-6 и IL-8 [Ak K., Isbir S., Tekeli A., Ergen A., 2007].

В многочисленных исследованиях увеличение концентрации тропонинов и маркеров воспаления (интерлейкина-6 и С-реактивного белка) являются независимыми показателями для развития неблагоприятных исходов при ОКС с подъемом сегмента ST. Содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли –альфа являются предиктором неблагоприятных исходов у таких пациентов [Murakami T., Iwagaki H., Saito S., 2015].

Таким образом, в настоящее время также имеются достоверные данные, что при ОКС происходят изменения нейрогуморального статуса, а именно более высокое содержание IL-6, IL-10 и других маркеров. Уровень IL-6 и IL-10 в крови может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки выраженности системной воспалительной реакции при ОКС [Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., 2015].

Согласно современной концепции о воспалительной природе атерогенеза дестабилизация атеросклеротической бляшки является результатом дисбаланса между действием про- и противовоспалительных механизмов [Манюкова Э.Т., Шаленкова М.А., 2015]. При изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний среди наиболее известных провоспалительных цитокинов особое внимание уделяется  $\alpha$ -фактору некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), исходя из его ключевой роли в развитии иммунного воспаления. Так, многие звенья сложного механизма взаимодействия эндотелия и лейкоцитов находятся под контролем именно TNF- $\alpha$ . Показано, что TNF- $\alpha$  регулирует процессы адгезии и экстравазации лейкоцитов, увеличивая экспрессию адгезионных молекул, и контролирует выработку такого хемокина, как интерлейкин (ИЛ) 8, который является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и других клеток [Formica F., Broccolo F., 2009]. Результаты исследований свидетельствуют о прогностическом значении уровня TNF- $\alpha$  и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных ОКС. Так, между риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и коронарной смертью при годичном наблюдении выявлена прямая корреляция с уровнем TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 [Abacilar F., Dogan O., 2015]. Каскаду индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия,

связанная с синтезом оксида азота и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 [Formica F., Broccolo F., 2009]. Поэтому изучение уровня маркеров воспаления при ОКС, на наш взгляд, представляет большое значение для анализа тяжести процесса.

Нами не найдено ни одной работы по влиянию сочетанных заболеваний, таких как синдром старческой астении, ОКС и других коморбидных состояний, на нейроиммуноэндокринный провоспалительный и оксидативный статус. В связи с чем подчеркивается актуальность изучения состояния дел по этому вопросу в рамках данного исследования.

### ***1.7 Возможности реабилитационно-терапевтических программ в гериатрической кардиологической практике при остром коронарном синдроме***

Реабилитация при болезнях сердца – это программа, основанная на индивидуальных особенностях пациента, которая состоит из упражнений, мероприятий и обучения, целью которых является восстановление здоровья. Реабилитация при болезнях сердца часто делится на фазы, которые включают в себя контролируемые врачом упражнения, разработку наиболее оптимальной диеты, эмоциональную поддержку и обучение правильному образу жизни. Программа кардиологической реабилитации нацелена на восстановление прежних способностей организма, восстановление утраченных сил, а также, прежде всего, профилактику риска рецидива осложнений со стороны сердца в дальнейшем [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Кадинская М.И., 2001; Коротков Д.А., 2013; Пузин С.Н., 2003; Терещенко С.Н., 2002; Храмов И.С., 2003].

Реабилитация при болезнях сердца состоит из четырех основных частей.

Первоначальное обследование позволяет оценить общее состояние, физические силы, ограничения и другие состояния, которые влияют на выбор кардиологической реабилитации. Оцениваются факторы риска заболеваний сердца, развития инсульта и высокого артериального давления. На основе всех

полученных данных составляется индивидуальная программа кардиологической реабилитации, которая безопасна и эффективна. Кардиологическая реабилитация направлена на улучшение деятельности сердечно-сосудистой системы с помощью ходьбы (беговая дорожка), езды на велосипеде и других видов физической активности. Также применяются и силовые упражнения для улучшения мышечной силы [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Крыжановский В. А., 2001; Работников В.С., 2001; Терещенко С.Н., 2002; Храмов И.С., 2003; Prondzinsky R., 2004; Racca V., 2002].

С целью лучшей переносимости физических нагрузок и коррекции сопутствующей патологии в комплексную программу реабилитации включаются физиотерапевтические процедуры. Для этого существуют методики местного и общего воздействия, таких как: галотерапия, сухие углекислые ванны, инфракрасная кабина, аппаратный массаж, вакуумный массаж, лазеротерапия, электротерапия (СМТ, ДДТ), электроанальгезия, электросон [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Крыжановский В. А., 2001; Работников В.С., 2001; Raos V., Bergovec M., 2002; Scott Mathis A., 2001].

Одним из важных моментов кардиологической реабилитации является диета, обучение правилам рационального питания, навыкам здорового образа жизни, правилам борьбы со стрессом, усталостью, болью и т.д.

Основы кардиореабилитации составляют:

- программа физических тренировок;
- образовательная программа «Школа для больных и их родственников»;
- коррекция психолога.

По данным последнего метаанализа, проведенного R. S. Teylor и соавторами (2004), применение реабилитационных программ привело к достоверному снижению смертности от всех причин на 20% и от сердечно-сосудистых на 26% [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Крыжановский В. А., 2001].

По данным этих же авторов, у больных, участвовавших в программах реабилитации, снижение содержания холестерина, триглицеридов было достоверно более значительным.

Развивавшаяся бурно и показавшая свою медико-социальную и экономическую значимость государственная система кардиореабилитации, созданная еще в СССР (И. К. Шхвацабая, Д. М. Аронов, В. П. Зайцев, 1978), была утрачена после распада страны. По мнению многих авторов, беспрецедентная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России в определенной степени связана с этим серьезным недостатком, а также с отсутствием крупных национальных программ по всеобъемлющей первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Крыжановский В. А., 2001].

В настоящее время содержание, методы, структура кардиореабилитации значительно упростились. Она все больше «демократизируется», т. е. становится более дешевой и более доступной, позволяет включать в свои программы все больше больных, в том числе из тех, кому ранее реабилитация считалась абсолютно или частично противопоказанной.

Комитет экспертов ВОЗ по реабилитации и вторичной профилактике (1993) полагает, что кардиореабилитация должна быть доступной во всех странах и всем пациентам. Работник системы управления здравоохранением и общей медицинской практикой должен быть осведомлен о необходимости и важности кардиореабилитации. Кардиореабилитация должна быть интегрирована в систему национального здравоохранения. Все больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны проходить обучение в «Школах для больных и их родственников», а также программу физических тренировок [Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В., 2003; Bergovec M., 2002; Scott Mathis A., 2001].

Комитет экспертов ВОЗ считает, что даже в странах с недостаточными материальными возможностями «реабилитационная помощь должна стать культурной традицией и социальной нормой» (WHO Expert Committee, 1993).

Как известно, кардиореабилитация осуществляется последовательно. Например, при остром коронарном синдроме (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) первый этап осуществляется в стационаре (стационарный этап). Проведенное рядом исследователей анкетирование ряда

больниц с кардиологическим отделением и блоком интенсивной терапии показало, что на стационарном этапе в настоящее время реабилитационная помощь фактически сводится к соблюдению врачами режима быстрой активизации. Рекомендуемые лечебная физкультура и врачебный контроль за расширением режима больных острым инфарктом миокарда не осуществляются. Продолжительность пребывания больных в стационаре в среднем составляет 18–19 дней [Латфуллин И.А., 2002].

Фаза реконвалесценции (выздоровления) проходит в специализированном реабилитационном отделении санатория (санаторный этап). В настоящее время в трехступенчатом процессе реабилитация реально осуществима только в условиях отделения реабилитации в немногочисленных центрах, находящихся в ведении Фонда социального страхования, и отделений реабилитации в кардиологических санаториях. После санатория начинается так называемая поддерживающая фаза реабилитации, практически - постоянная вторичная профилактика. В силу недостатков нашего здравоохранения она фактически заменяется неэффективным так называемым диспансерно-поликлиническим наблюдением, где больному предоставляется возможность находиться под наблюдением участкового врача и периодически консультироваться у кардиолога [Латфуллин И.А., 2002; Марков В.В., 2000].

Образовательная программа, играющая важнейшую роль в повышении мотивации больных к продолжительному и осознанному выполнению мероприятий по вторичной профилактике, предполагающая соблюдение антиатеросклеротической диеты, систематические умеренно-интенсивные тренировки, отказ от вредных привычек (и в первую очередь от курения), практически не используется. Вся оказываемая помощь сводится к неадекватному медикаментозному лечению [Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В., 2003; Bergovec M., 2002; Scott Mathis A., 2001].

К сожалению, в литературе мы не нашли исследований по разработке программ реабилитации для пациентов пожилого и старческого возраста при острой коронарной патологии с учетом возрастных особенностей организма. Это

актуализирует проблему разработки основных принципов оптимизации кардиореабилитации в современной гериатрической практике.

### *Заключение к главе 1*

Таким образом, в структуре заболеваемости болезней системы кровообращения (БСК) ИБС занимает первое место, а у людей старше 60 лет встречается значительно чаще, чем в молодом возрасте.

В последнее время получили распространение хирургические методы лечения ИБС, при этом среди пациентов возросла доля лиц пожилого возраста.

Одной из распространенных форм ИБС, требующей активной тактики, является острый коронарный синдром (ОКС), который имеет особенности течения и диагностики в пожилом и старческом возрасте. К сожалению, вопросы ведения больных старших возрастных групп остаются недостаточно разработанными, т.к. до сих пор нет единых общепринятых научно обоснованных подходов к ведению людей пожилого и старческого возраста в связи с имеющимися особенностями.

В литературе есть указания на то, что у пациентов пожилого и старческого возраста ввиду высокого уровня полиморбидности и развития общих гериатрических синдромов отмечается взаимоотношение при течении острого коронарного синдрома. Это также обуславливает развитие такого состояния как старческая астения (frailty), которая сопровождается выраженным угнетением жизнедеятельности [Фролова Е.В. и соавт., 2010; Хорошина Л.П., 2011; Williams В.С. и соавт., 2006]. Отмечается резкое ограничение резервных возможностей восстановления организма и усугубление течения кардиологической патологии [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2011; Поляков В.И. и соавт., 2013; Topinkova E., 2012].

И если одни авторы выступают за расширение хирургических подходов к ведению таких больных при ОКС [Koles D., Rap S. 2008; Yeukumada D., 2011], то другие, напротив, являются сторонниками консервативной тактики [Westerhof G.J., 2005; Wetburg F., 2012].

Таким образом, в настоящее время в гериатрической практике актуальным является необходимость патофизиологического и клинического обоснования подходов к ведению больных пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### ***2.1. Характеристика исследуемых пациентов***

Исследование выполнено в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience”, при этом автор являлся научным руководителем подпроекта «Острый коронарный синдром и старческая астения: прогнозы и промоция улучшения».

Место выполнения: кардиопульмонологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Исследование выполнено путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включенных в исследование “GIRAFFE” на протяжении 2011-2015 гг (Блок-схема 1). Всего в данный регистр было включено 2033 пациента, в том числе: пациентов среднего возраста от 45 до 59 лет – 1002 чел. (средний возраст  $50,1 \pm 2,2$  года, мужчин - 753 чел., женщин – 249 чел.); пациентов пожилого возраста от 60 до 74 лет – 698 чел. (средний возраст  $67,2 \pm 3,4$  года, мужчин - 412 чел., женщин – 286 чел.); пациентов старческого возраста от 75 до 89 лет – 333 чел. (средний возраст  $81,3 \pm 3,5$  года, мужчин - 170 чел., женщин – 163 чел.). Также была сформирована контрольная группа из 116 людей без выраженной, неосложнённой сердечно-сосудистой соматической патологии (пожилого возраста – 62 чел., старческого возраста – 54 чел.), не отличающаяся по возрастным и половым характеристикам от пациентов основного регистра. Также пациенты были разделены на группы с ОКС с подъёмом ST и ОКС без подъёма ST (Блок-схема 1).

Проведена оценка исследуемых пациентов по выбору стратегии лечения – неинвазивной (медикаментозная терапия с применением тромболизиса по необходимости) и инвазивной (проведение коронарографии без установки стентов, ангиопластика с установкой стентов и экстренное АКШ). Право выбора стратегии лечения оставалось за оператором в соответствии с международными рекомендациями (Рекомендации ESC по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, 2015, Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014, <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/oks.pdf>) и принятыми в стационаре тактиками лечения, исходя из организационных возможностей.

Для выбора тактики лечения (ангиопластики со стентированием или АКШ) применялась шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery Score - шкала для оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации

миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. По данным SYNTAX Score пациенты разделяются на 3 группы риска: группу низкого риска с 0-22 баллами, группу промежуточного риска с 23-32 баллами, группу высокого риска SYNTAX с 32 и более баллами. Шкала SYNTAX Score признана независимым предиктором отдаленных больших кардиальных и цереброваскулярных событий в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ, но не АКШ. Она облегчает выбор оптимального метода лечения путем выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий после возможного ЧКВ. Количество стентов на 1 ангиопластику составляло  $1,2 \pm 0,2$  у пациентов с подъемом ST и  $1,4 \pm 0,3$  у пациентов без подъема ST. Данные приведены в Таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика пациентов с ОКС с подъемом ST и без подъема ST по выбору стратегии лечения (абс., %)**

Выбор стратегии лечения	Количество пациентов с ОКС с подъемом ST (n=1161)		Количество пациентов с ОКС без подъема ST (n=872)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b><i>Консервативная стратегия:</i></b>	207	17,8%	243	27,9%
<b><i>Инвазивная стратегия:</i></b>	954	82,2%	629	72,1%
Экстренная инвазивная стратегия	737	77,3%	268	42,6%
Ранняя инвазивная стратегия	113	11,8%	251	39,9%
Поздняя инвазивная стратегия	104	10,9%	110	17,5%
<b><i>Из инвазивной стратегии:</i></b>				
<b>КАГ без установки стента</b>	88	9,2%	76	12,1%
<b>Экстренное АКШ</b>	137	14,4%	88	14,0%
<b>Ангиопластика со стентированием</b>	729	76,4%	465	73,9%
Среди пациентов, которым была проведена ангиопластика со стентированием (n=729 с подъемом ST и n=465 без подъема ST):				

Установка DES drug eluting stents	419	47,9%	290	44,5%
Установка Bare metal stents BMS	456	52,1%	361	55,5%
Применения внутривенных ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa типа, относящихся к семейству интегринов	73	10,0%	59	12,7%

Среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена консервативная стратегия, было 157 пациентов (13,5% от всех пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST), которые получили тромболизис. Среди них 82 (52,2% от всех пациентов, которым был проведен тромболизис) пациентам провели отсроченную инвазивную ангиопластику и 75 пациентов остались с эффективным тромболизисом. Среди пациентов, которым провели отсроченную инвазивную ангиопластику, было проведено стентирование 45 пациентам, что составило 54,9 % от пациентов с первичным тромболизисом и отсроченной инвазивной ангиопластикой и 28,7% от всех пациентов, которым был проведен тромболизис.

Среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия (n=737 человек), пациенты были разделены на группы «Door-to-ballon» и «не Door-to-ballon». «Door-to-ballon» - это то время от звонка в скорую медицинскую помощь и момента, когда баллон раздут в артерии с восстановлением кровотока, которое должно составлять не более 90 минут [Brodie B, Hansen C, Stuckey T, 2006]. Группа пациентов «Door-to-ballon» составила 229 пациента (31,1% от всех пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия), а группа пациентов «не Door-to-ballon» - 508 человек, соответственно (68,9% от всех пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия).

Также пациенты были обследованы с помощью лабораторных и инструментальных исследований, оценена стратификация риска развития неблагоприятных событий по шкале GRACE, выявлен риск по шкале SYNTAX,

определены сопутствующие заболевания и поражение сосудистого русла. Общая клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в Таблице 3.

Таблица 3

## Общая клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ОКС с подъёмом ST, % (n=1161)	Пациенты с ОКС без подъёма ST, % (n=872)
Количество пациентов мужского пола (абс.,%)	722 (62,2%)	578 (66,3 %)
Количество пациентов тропонин (+), (абс.,%)	676 (58,2%)	596 (68,3)%
Количество пациентов тропонин (-), (абс.,%)	485 (41,8%)	276 (31,7%)
Среднее значение ФВ ЛЖ (%)	56,8±2,1	52,4±1,9
Количество пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (менее 55 % по алгоритму Симпсона (Simpson J. S., 1989), (%)	791(68,1%)	655 (75,1%)
Количество пациентов с высоким риском по шкале GRACE $\geq$ 140 баллов (абс.,%)	-	372 (42,7%), со средним 159,2±2,1 баллом
Средний балл по шкале GRACE, балл	-	125,4±1,4 (средний риск)
Количество пациентов с высоким риском по шкале SYNTAX $\geq$ 32 балла (абс.,%)	115 (19,0%), со средним 34,2±4,1 баллом, от 605 пациентов, которым проводилась ангиопластика со	68 (21,6%), со средним 33,2±4,0 баллом, от 315 пациентов, которым проводилась

	стентированием или АКШ	ангиопластика со стентированием или АКШ
Средний балл по шкале SYNTAX, балл	28,5±3,8 (промежуточный риск)	24,4±3,2 (промежуточный риск)
Поражение ствола ЛКА≥50% (абс.,%)	131(11,3%)	123 (14,1%)
ИБС. ПИКС (абс.,%)	268 (23,1%)	189 (21,7%)
Однососудистое поражение (абс.,%)	381 (42,1%) от 906 пациентов, которым проводилась инвазивная стратегия лечения	139 (29,2 %) от 476 пациентов, которым проводилась инвазивная стратегия лечения
Мультифокальный атеросклероз коронарных артерий (многососудистое поражение) (абс.,%)	525 (57,9 %) из 906 пациентов, которым проводилась инвазивная стратегия лечения	337 (70,8 %) из 476 пациентов, которым проводилась инвазивная стратегия лечения
Гипертоническая болезнь (абс.,%)	810 (69,8%)	632(72,5%)
ХПН II степени и выше, что соответствует ХБП III стадии и выше (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , уровень креатинина плазмы крови более 176 ммоль/л) (абс.,%)	60 (5,2%)	41(4,7%)
СД 2-го типа (абс.,%)	253 (21,8%)	192 (22,0%)

Таким образом, по выявленному среднему баллу по шкалам GRACE и SYNTAX, по количеству пациентов с высоким риском развития осложнений, по

высокой доле пациентов со сниженной фракцией левого желудочка и пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий можно сделать вывод, что в рамках нашего исследования популяция пациентов с ОКС имела высокие риски развития осложнений и летальности в долгосрочной перспективе после проведения лечебных манипуляций.

## ***2.2. Методология исследования (лабораторные и инструментальные исследования)***

### **Электрокардиография (ЭКГ).**

ЭКГ исследование проводилось в приёмном отделении на электрокардиографе BTL-08 MT Plus ECG (Великобритания) по общепринятой методике с записью в 12-ти стандартных отведениях, в масштабе 1 mV=20 mm со скоростью 50 мм/сек непосредственно при госпитализации, во время проведения лечения и далее – 1 раз в сутки.

### **Эхокардиография (ЭхоКГ).**

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилось из стандартных эхокардиографических доступов и позиций с использованием М-модального и В-модального режимов, доплерэхокардиографии на аппаратах PHILIPS IE 33, Vivid 7 секторными датчиками в частотном диапазоне 2,5 – 5 МГц с целью выявления анатомических и функциональных изменений миокарда, определения локальной сократимости, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка.

В ходе исследования проводилась оценка передне-заднего размера, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, ударный объём левого желудочка и фракция выброса по методике Simpson.

### **Коронароангиография (КАГ).**

Коронарография выполнялась на кардиоваскулярной системе SIEMENS AXIOM Artis dFC (Германия) по методике M.Judkins. Изображение левой коронарной артерии (ЛКА) сохраняли на компакт-диски CD-R в 5-7 проекциях с регистрацией области стеноза в двух ортогональных проекциях, правой

коронарной артерии в 2-4 проекциях. Контрастное вещество вводилось в объёме 5 мл со скоростью 2-3 мл в секунду. Экспертный анализ данных проводился 2-3 независимыми специалистами.

Количественный анализ стенозов проводили механическим методом, выбирая конечно-диастолический кадр. Гемодинамически значимым стенозом являлось сужение сосуда свыше 50 % от диаметра просвета в наиболее информативной проекции. Пограничный стеноз – сужение сосуда 50-70 % от диаметра просвета, выраженный стеноз – сужение свыше 70 % от диаметра просвета, субтотальный стеноз – сужение сосуда на 99%, окклюзия – сужение сосуда на 100%. Под множественным поражением принимали наличие гемодинамически значимых стенозов в 2х и более крупных коронарных артериях (равно или более 2,5 мм в диаметре).

По классификации A.Medina [Medina A., Surez de Lezo J., Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. Rev Esp cardiology, 2006; 59(2): p.183–184] проводили анализ бифуркационных поражений. Эта классификация характеризует каждый тип бифуркации сочетанием трех цифр, отражающих соответственно состояние главной ветви проксимальнее отхождения боковой ветви, состояние главной ветви дистальнее отхождения боковой ветви и состояние устья боковой ветви. Каждый из этих сегментов оценивался по двоичной системе: если в сегменте нет гемодинамически значимого стеноза, его состояние характеризуется как «0», если в сегменте имеется гемодинамически значимый стеноз, его состояние отображается цифрой «1». По этой классификации выделено 7 анатомических типов.

Определение характера кровотока в артерии проводили с помощью шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Классификация TIMI [Antman E.A., Cohen M., Bernink P. et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. JAMA, 2000, 284, p.835–842] базируется на результатах визуальной оценки движения контраста по коронарной артерии после его введения: - TIMI степень 3: нормальный антеградный кровоток по всей артерии - TIMI степень 2: контраст (кровь) проходит по всей артерии, однако скорость его продвижения

ниже, чем в нормальной артерии (ниже, чем при кровотоке TIMI степень 3) - TIMI степень 1: контраст (кровь) достигает области окклюзии, но контрастирования дистального участка артерии и ее русла не наблюдается - TIMI степень 0: полная окклюзия инфаркт-ассоциированной артерии.

### **Биохимический анализ крови.**

Уровни показателей провоспалительных цитокинов - линейки интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10), ФНО альфа, тропонина I и КФК, КФК-МВ определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на иммуноферментном анализаторе «УНИПЛАН» (АИФР-01) (патент РФ N 2035716, сертификат Госстандарта N 9895) и АБВОТТ Architect c8000 биохимическом анализатор (США). Кроме того, пациентам определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПНОП) с использованием колориметрического фотометрического теста, основанного на ферментативном методе.

## ***2.3. Дизайн исследования***

### **2.3.1 Изучение рисков неблагоприятных исходов у пациентов разных возрастных групп с ОКС в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении**

На первом этапе исследования были изучены риски неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении, выявлены их предикторы. При этом были использованы шкалы прогнозирования TIMI и GRACE.

**Шкала TIMI** основана на исследованиях TIMI IIВ и ESSENCE. Она учитывает возраст, клиническую картину, изменения ЭКГ и повышение уровня маркеров некроза миокарда. Рассчитать индекс TIMI проще, так как учитываются только 6 показателей, однако по точности он уступает индексу GRACE.

*Шкала риска ТІМІ*

<b>Баллы (каждый фактор риска добавляет один балл, максимум 7 баллов)</b>	
Возраст > 65 лет	
Наличие трех и более факторов риска атеросклероза	
Ранее выявленный стеноз коронарной артерии более 50% диаметра	
Подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ при поступлении	
Два и более приступа стенокардии за последние 24 ч	
Прием аспирина в течение последних 7 сут	
Повышение маркеров некроза миокарда	
<b>Число баллов</b>	<b>Риск смерти или инфаркта миокарда в ближайшие 2 нед, %</b>
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

*Примечание.\** ФР атеросклероза – семейный анамнез, АГ, СД, гиперхолестеринемия, курение.

К больным высокого риска следует отнести тех, у кого сумма баллов по системе ТІМІ превышает 4. Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST выделяют две группы риска. Больные с высоким непосредственным риском смерти или развития инфаркта миокарда по результатам начального наблюдения (8-12 часов). К этой категории относятся больные, у которых в период наблюдения (8-12 часов) выявлены следующие характеристики повышенного

риска: а) повторные эпизоды ишемии миокарда (либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии или преходящие подъемы сегмента ST); б) ранняя постинфарктная стенокардия; в) повышение содержания тропонинов (I или T) или МВ КФК в крови; г) развитие гемодинамической нестабильности (гипотензия, признаки застойной сердечной недостаточности) за период наблюдения; д) серьезные нарушения ритма (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков); з) изменения ЭКГ, которые не позволяют оцепить (выявить) отклонения сегмента ST; е) сахарный диабет.

Больные с низким риском смерти или развития инфаркта миокарда в ближайшее время. К этой категории относятся больные со следующими характеристиками: а) без повторных болей в грудной клетке за период наблюдения; б) без повышения уровней тропонинов или других биохимических маркеров некроза миокарда при первичном и повторном (через 6-12 часов) определениях; в) без депрессий или подъемов сегмента ST на ЭКГ, но с наличием инверсии зубца T, сглаженного зубца T или нормальной ЭКГ; г) сумма баллов по системе TIMI не превышает 4. Данная система оценки позволяет оценить прогноз на ближайшее время, первые часы и сутки от момента заболевания. Высокий балл по шкале TIMI говорит о высоком риске смерти, инфаркта миокарда и повторной ишемии, требующей реваскуляризации. Пациенты с высоким риском должны подвергаться инвазивной стратегии.

**Шкала GRACE** (Global Registry of Acute Coronary Events) [Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091] позволяет оценить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного. Шкала разработана на основе данных более чем 11 тыс. пациентов и подтверждена в исследовании GUSTO-III.

В момент поступления в стационар у пациента с ОКСбпST при помощи данной шкалы оценивается риск развития ближайших (в процессе госпитального

лечения) негативных сердечно-сосудистых исходов (смерть, инфаркт миокарда) при условии выбора консервативной стратегии лечения.

Стратификация риска в шкале GRACE основана на:

- клинических характеристиках:
  - возраст,
  - частота сердечных сокращений,
  - систолическое артериальное давление,
  - степень сердечной недостаточности по классификации Killip;
- наличие остановки сердца на момент поступления пациента;
- оценке изменений на ЭКГ;
- биохимических маркеров:
  - кардиоспецифические ферменты,
  - уровень креатинина сыворотки.

### **Интерпретация шкалы GRACE**

Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как:

#### **Низкий риск**

смертность **менее 1%** (при расчете при помощи автоматического калькулятора),

количество баллов (при выполнении расчетов вручную) **менее 109**;

#### **Средний риск**

смертность **от 1% до 3%** (при расчете при помощи автоматического калькулятора);

количество баллов (при выполнении расчетов вручную) **от 109 до 140**;

#### **Высокий риск**

смертность **более 3%** (при расчете при помощи автоматического калькулятора);

количество баллов (при выполнении расчетов вручную) **более 140**.

Гериатрический статус определялся на 4 сутки госпитализации. Применение таких шкал, как определение общей двигательной активности, а именно состояние общей устойчивости и походки, определялось на 13 сутки

госпитализации, через 1 и 6 месяцев, так как до этого пациентам был рекомендован строгий постельный режим.

Диагноз старческой астении выставлялся с помощью оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» на основании проведения специализированного гериатрического осмотра (Свидетельство о государственной регистрации No 2013660311. Зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности (РОСПАТЕНТ)) [Gorelik S. и соавт., 2011, с изм. 2013]. Выбор именно этой программы при проведении исследования обусловлен тем, что она прошла многократные исследования, в которых подтверждена ее валидность и надежность, а также она рекомендована Глобальной сетью по изучению старения Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (IAGG-GARN). Данная программа включает в себя русско- и англоязычные электронные версии шкалы «Оценка двигательной активности у пожилых» («Functional mobility assessment in elderly patients»), шкалы по оценке нутритивного статуса «Mini nutritional assessment» (MNA), филадельфийской шкалы оценки морального статуса «Philadelphia geriatric morale scale», теста «Мини-исследование умственного состояния» («Mini-mental state examination») и индекс Бартела, позволяющие оценить основные гериатрические синдромы.

Шкала «Оценка двигательной активности у пожилых»- Functional mobility assessment in elderly patients, состоит из 2 частей: определение общей устойчивости и параметров ходьбы. Применение данной шкалы позволило дать объективную оценку путем непосредственного измерения тех параметров двигательной активности, которые в наибольшей степени изменяются с возрастом, а именно общая устойчивость и изменения походки. Кроме того, эти параметры изменяются и под влиянием ряда заболеваний, в том числе включенных в наше исследование. Применение этой шкалы проводилось на 13 сутки госпитализации, через 1 и 6 месяцев, так как до этого пациентам был рекомендован строгий постельный режим.

Состояние общей устойчивости по данной шкале оценивалось по следующим позициям: сидя, при попытке встать, устойчивость сразу после вставания в течение 5 секунд, длительность стояния в течение 1 минуты, вставание из положения лежа, устойчивость при толчке в грудь, стояние с закрытыми глазами, поворот на 360 градусов (переступания, устойчивость), стояние на одной ноге в течение 5 секунд (правой, левой), наклоны назад, дотягивания вверх, наклон вниз, присаживания на стул. 8 Каждой позиции соответствует от 0 до 2 баллов, при этом 0 баллов свидетельствует о грубом нарушении, 1- умеренном, 2 балла - норма; степень нарушения устойчивости определялась по сумме баллов. Диапазон от 0 до 10 баллов соответствует о значительной степени нарушений, от 11 до 21 балла – умеренной, от 21 до 22 – легкой и 23 – 24 балла – нормальной устойчивости.

Состояние походки оценивается следующим образом: начало движения, симметричность шага, непрерывность ходьбы, длина шага (левая нога, правая нога), отклонение от линии движения, устойчивость при ходьбе, степень покачивания туловища, повороты, произвольное увеличение скорости ходьбы, высота шага (правая нога, левая нога). Применение этой шкалы также проводилось на 13 сутки госпитализации, через 1 и 6 месяцев, так как до этого пациентам был рекомендован строгий постельный режим. Каждой позиции соответствовало от 0 до 2 баллов, при этом 0 балл свидетельствовал о грубом нарушении, 1- умеренном, 2 балла - норма; степень нарушения устойчивости определялась по сумме баллов. Степень нарушения походки оценивалась: 0 – 10 баллов – значительная степень, 11 – 13 баллов – умеренная, 14 – 15 баллов – легкая, 16 баллов – норма. По окончании опроса суммировались баллы, полученные по двум субшкалам, при этом общий суммарный балл может быть в диапазоне от 0 до 40, где 0 – 20 баллов – значительная степень нарушения общей двигательной активности, 21 – 33 балла – умеренная, 34 – 38 баллов – легкая, 39 – 40 баллов – норма.

При выявлении степени нарушения питания (синдрома мальнутриции) был применен опросник Mini nutritional assessment (MNA), состоящий из двух частей.

Первая часть позволила получить информацию о физикальных данных, изменяющихся при синдроме мальнутриции или ему сопутствующим заболеваниям: чувство аппетита на протяжении последних трех месяцев; снижение массы тела на протяжении месяца, предшествующего опросу, состояние мобильности, наличие психологических стрессов на протяжении последних трех месяцев, наличие нейропсихических проблем (деменции), индекс массы тела (ИМТ).

Часть первая включала вопросы: имеется ли у Вас снижение аппетита? (0 – выраженное снижение, 1 – умеренное снижение, 2 – нет снижения); отмечалось ли у Вас снижение массы тела на протяжении последнего месяца? (0 – более 2 кг, 1 – не знаю, 2 – в пределах 1 – 2 кг, 3 – стабильная масса тела); степень мобильности (0 – прикован к постели, 1 – передвижения в пределах квартиры, 2 – нет ограничений); наличие психологического стресса в течение последних трех месяцев (0 – наличие стресса, 1 – отсутствие стресса); наличие психологических проблем (0 – тяжелая депрессия, деменция, 1 – умеренная депрессия, 2 – отсутствие проблем); величина индекса массы тела<sup>1</sup> (0 баллов – меньше 19, 1 балл – 19 – 21, 2 балла – 21 – 23, 3 балла – больше 23). При интерпретации данной части опросника учитывалось, что риск развития синдрома мальнутриции имеет место при суммарной величине баллов менее 11, нормальный показатель статуса питания соответствует 12 баллам и более, максимально возможное количество баллов – 14.

Вторая часть позволила дать оценку регулярности и качеству питания, факторам, которые могут влиять на пищевое поведение: условия проживания, употребление медикаментов и их количество, количество ежедневно употребляемых блюд, ориентировочное количество белковой пищи в рационе, употребление овощей, зелени, жидкости, степень самостоятельности при приеме пищи, объем живота и бедер.

Часть вторая включала вопросы: проживание дома (0 – нет, 1 – да); прием свыше трех препаратов ежедневно (0 – да, 1 – нет); наличие пролежней (0 – да, 1 – нет); количество основных блюд в течение дня (0 – 1 блюдо, 1 – 2 блюда, 2 – 3

блюда); прием белков (0 – до одного раза в день, 0,5 балла – два раза в день, 1 балл – 3 раза в день, прием овощей и фруктов в течение дня (0 – нет, 1 – да); прием жидкости (0 – менее трех стаканов; 0,5 баллов – 3 – 5 стакана, 1 – более 5 стаканов); степень независимости при приеме пищи (0 – с посторонней помощью, 1 – самостоятельно, но с трудом, 2 – полностью самостоятельно); собственная оценка статуса питания (0 – имеются проблемы, 1 – недостаточный, 2 – нет проблем питания); собственная оценка состояния здоровья (0 – плохое, 0,5 балла – не знаю, 1 – хорошее, 2 – отличное); средний диаметр живота (0 – менее 21 см, 0,5 балла – 21 – 22 см, 1 – больше 22 см)<sup>2</sup>; средний диаметр бедер (0 – менее 31 см, 1 – 31 см и выше). При оценке результатов второй части опросника принималось во внимание, что максимальное значение соответствует 16 баллам.

Оценка морального статуса проводилась по опроснику «Philadelphia geriatric morale scale», позволяющего определить наличие у пожилых и старых людей удовлетворения собой, чувства, что они достигли чего-то в этой жизни, что они нужны, а также субъективного соответствия между личными потребностями и их удовлетворением со стороны внешнего мира, внутреннего примирения с неизбежным, как, например, с тем фактом, что они состарились.

Шкала включает в себя 17 позиций: в течение года у меня значительно ухудшилось состояние; не могу спать; у меня есть боязнь многих вещей; приходится расставаться со многими привычными вещами; у меня возникает много проблем; я с трудом достигаю состояния моральной уравновешенности; мне становится все хуже по мере увеличения возраста; у меня постоянное чувство одиночества; человеку все сложнее приспособливаться к жизни по мере увеличения его возраста; Вы удовлетворены своим нынешним состоянием?; по мере увеличения возраста мое состояние становится хуже чем то, что я ожидал(а); я менее счастлив(а) по сравнению с молодыми годами; чувствуете ли Вы себя одиноким?; я могу встречаться с большим числом друзей и родственников; иногда меня посещает мысль, что с такой жизнью как у меня незачем жить; жить мне становится все тяжелее и тяжелее; у меня много причин для плохого настроения. Оценка позиций опросника осуществлялась по пятибалльной

системе, при этом более высокий балл соответствовал более плохому моральному состоянию испытуемого. Оценка результатов: максимальное количество баллов – 85, хорошее моральное состояние - менее 50 баллов, удовлетворительное – 51-67, плохое – 68 и более.

Когнитивные способности исследуемых были оценены при помощи опросника «Мини-исследование умственного состояния» (тест мини- ментал или *Mini-mentalstateexamination*), являющегося широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции. Данный опросник включал в себя оценку следующих показателей: ориентация (требуется назвать дату, местонахождение) – до 5 баллов; восприятие (запоминание трех слов и их воспроизведение) – до 3 баллов; внимание и счет (вычтеть из 100 число 7, затем из остатка вычтеть 7 и так пять раз) – до 5 баллов; память (припомнить три слова из задания № 2) – до 3 баллов; речь, чтение и письмо (назвать два предмета, повторить «никаких если, но или нет», выполнение трехэтапной моторной команды) – до 3 баллов; прочесть и выполнить написанное на бумаге задание «закройте глаза» - 1 балл; написать предложение – 1 балл; срисовать рисунок – 1 балл. Оценка результатов: максимальное количество баллов – 33, норма – 25 балла и больше, легкие нарушения когнитивной сферы – 21-24 балла, умеренные - 10-20, тяжелые - 9 и менее.

Индекс Активностей Повседневной Жизни был определен по шкале Бартела, которая включала в себя следующие вопросы:

А. Прием пищи: не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами (10); частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи (5); полностью зависим от окружающих, например, необходимо кормление с посторонней помощью) (0).

Б. Персональный туалет: умывание лица, причесывание, чистка зубов, бритье (10); не нуждаюсь в помощи (5); нуждаюсь в помощи (0).

В. Одевание: не нуждаюсь в посторонней помощи (10); частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д. (5); полностью нуждаюсь в посторонней помощи (0).

Г Прием ванны: принимаю ванну без посторонней помощи (5); нуждаюсь в посторонней помощи (0).

Д. Контроль тазовых функций (мочеиспускание, дефекация): не нуждаюсь в помощи (20); частично нуждаюсь в помощи (при использовании клизмы, свечей, катетера) (10); постоянно нуждаюсь в помощи в связи с грубым нарушением тазовых функций (0).

Е. Посещение туалета: не нуждаюсь в помощи (10); частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т.д.) (5); нуждаюсь в использовании судна, утки (0).

Ж. Вставание с постели: не нуждаюсь в помощи (15); нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке (10); могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна существенная поддержка (5); не способен встать с постели даже с посторонней помощью (0).

З. Передвижение: могу без посторонней помощи передвигаться на расстояния до 500 м (15); могу передвигаться с посторонней помощью в пределах 500 м (10); могу передвигаться с помощью инвалидной коляски (5); не способен к передвижению (0).

И. Подъем по лестнице: не нуждаюсь в помощи (10); нуждаюсь в наблюдении или поддержке (5); не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой (0).

Степень выполняемости больным ежедневных функций самоухода оценивается в баллах и колеблется от 0 до 20. Суммарная оценка варьирует от 0 до 100 баллов. Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 - выраженной зависимости, от 61 до 90 - умеренной зависимости, от 91 до 99 - легкой зависимости, 100 баллов - полной независимости в повседневной деятельности.

В данной работе используется классификацию этапов развития синдрома старческой астении, предложенная рабочей группой, проводившей Канадское исследование здоровья и старения (CSHA, 2009) и предусматривающая выделение пациентов с удовлетворительным гериатрическим статусом (хорошее здоровье), преастенией и старческой астенией 3х степеней – легкой, умеренной, тяжелой.

(Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008, K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people, 2009 <http://geriaticresearch.medicine.dal.ca/pdf/Clinical%20Frailty%20Scale.pdf>).

Пациенты с терминальной степенью старческой астении в исследовании не участвовали. Это обусловлено наличием у таких пациентов тяжелого дементного синдрома и полной зависимостью в повседневной жизни, что затрудняло контакт с ними.

### **2.3.2 Анализ нейрогуморального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС**

На **втором этапе** нами проведен анализ результатов определения в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом следующих маркеров состояния нейрогуморальной системы: фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и линейки интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10). Формирование старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейрогуморальных воспалительных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем, то есть удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении [Ильницкий А.Н, Прощаев К.И, Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В., 2013, Кветной И.М., 2012]. Увеличение концентрации ФНО в сыворотке крови является характерным признаком развивающегося иммунного воспаления. В свою очередь, увеличение концентрации ИЛ-1 в сыворотке крови является дополнительным признаком развивающегося иммунного воспаления. ИЛ-2 является как медиатором воспаления и иммунитета и важен для оценки Т-клеточного иммунитета у разных групп пациентов. ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, что необходимо для оценки адекватного иммунного ответа в момент оперативного вмешательства. ИЛ-10 относится к противовоспалительным цитокинам и продуцируется Т-клетками. По результатам определения его

концентрации возможно сделать вывод об адаптационных противовоспалительных реакциях организма. Данное исследование проводилось у 486 пациентов пожилого возраста и 147 пациентов старческого возраста, входящих в основной регистр и у 116 пациентов контрольной группы без выраженной, неосложнённой сердечно-сосудистой соматической патологии, не входящих в основной регистр (Блок-схема 1). Методом динамической рандомизации по признакам различной степени выраженности старческой астении, характера ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), степени цитокинемии, что позволило выявить закономерности формирования нейрогуморального статуса при ОКС в пожилом и старческом возрасте на 5, 12 и 26 сутки от начала болевого синдрома.

### **2.3.3 Оценка эффективности применения метаболитических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС путем применения методов компьютерной хемогеномики**

С учетом выявленных закономерностей на третьем этапе путем применения методов компьютерной хемогеномики было обосновано использование метаболитического цитопротектора триметазида и агониста D2/D3 пирибедила для оптимизации используемых лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте. Исследование проводилось методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), который базируется на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью (General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR)). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR No 2006613591 от 16 октября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. PASS является «инструментом» для виртуальной хемогеномики,

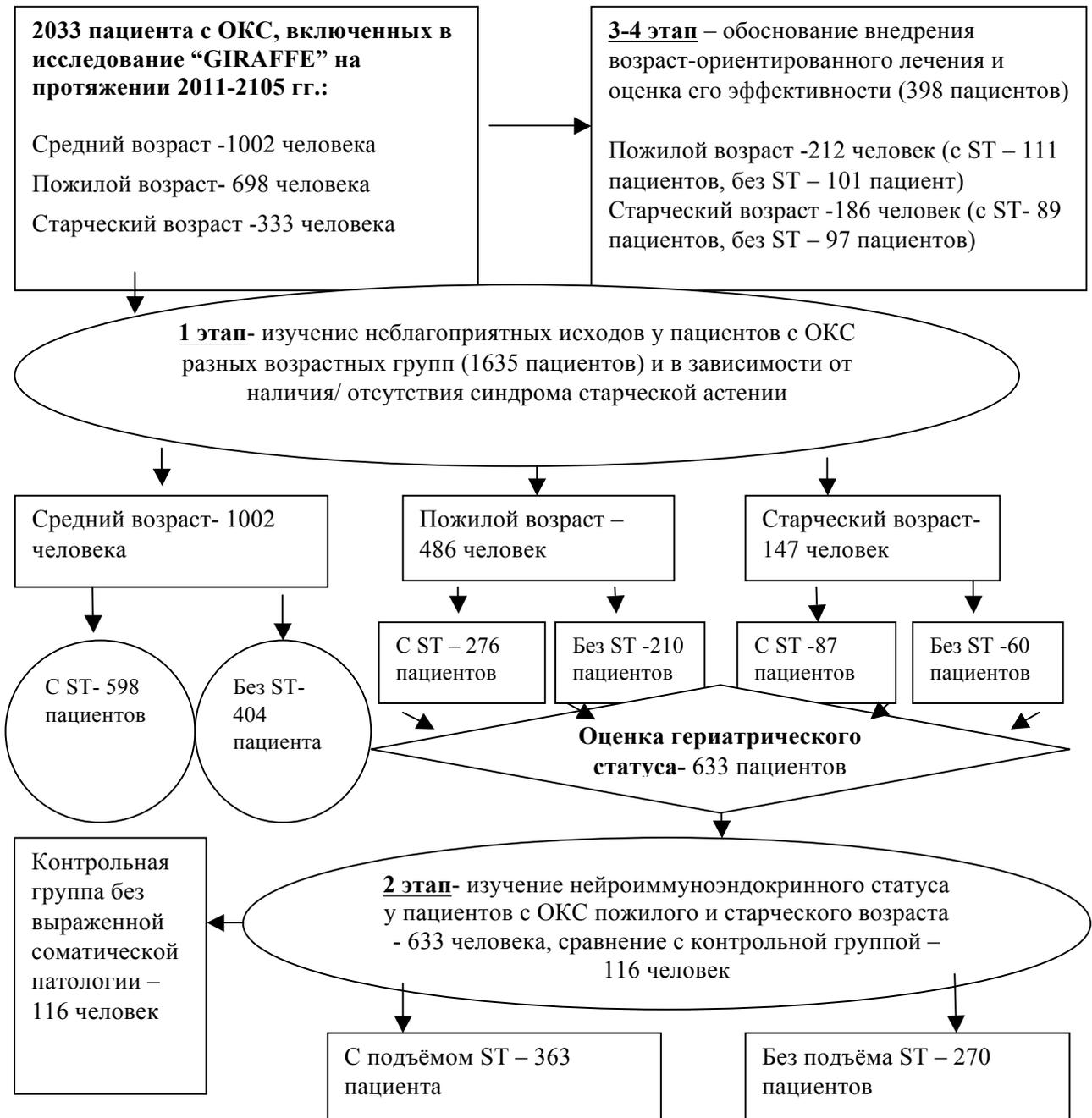
позволяющим идентифицировать *in silico* наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также предсказывать эффекты, обусловленные взаимодействием конкретных лигандов с конкретными мишенями. Средняя точность прогноза составляла около 95% (Leave-one-out cross-validation). На третьем этапе путем применения методов компьютерной хемогеномики будет проведено обоснование использования метаболического цитопротектора триметазидина и агониста D2/D3 пирибедила для оптимизации используемых лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте. Исследование проводится методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS No 2006613275 от 15 сентября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

#### **2.3.4 Обоснование и апробация модели оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с ОКС, основанная на сочетанном применении стандартной терапии и цитопротекторов+агонистов D2/D3 рецепторов**

На четвертом этапе была обоснована и внедрена модель оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Она предполагала реализацию клинической, биохимической и медико-организационной части. Стандартная терапия пациентов включала следующие классы препаратов: 1) антиагреганты (аспирин 100 мг) с гастропротекторами (омепразол 20 мг), 2) бета-блокаторы (бисопролол 5 мг или метопролол 50 мг) с учётом противопоказаний. Пероральная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами назначалась в течение первых суток пациентам с ОКСбпST, у которых не было симптомов декомпенсированной СН, низкой фракции выброса, повышенного

риска развития кардиогенного шока или других противопоказаний к их приёму. В случае, если пациент принимал  $\beta$ -адреноблокаторы до возникновения ОКС, то прием их продолжался кроме случаев острой сердечной недостаточности III и выше класса по Killip; 3) нитраты (изосорбида динитрат внутривенно), 4) ингибиторы АПФ (рамиприл, эналаприл), 5) статины (аторвастатин, розувастатин) (Рекомендации Европейского общества кардиологов, [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc), European Heart Journal, 2014).

Блок-схема 1. Этапы проведенного исследования.



В основе модели лежала модификация лечебных стратегий путем включения в дополнение к стандартным лечебным стратегиям приема триметазида на протяжении первого, второго и третьего месяца от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут + приема пирибедила на протяжении второго и третьего месяца от возникновения инцидента в дозе 50 мг/сут при наличии преаестении и в дозе 100 мг/сут при наличии старческой астении, дозировки были избраны в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по применению. Эффективность внедрения оценивалась путем шестимесячного проспективного наблюдения пациентов, включенных после проведения 1 и 2 части данного исследования, но вошедших в основной регистр (Блок-схема 1).

Модель была применена у 212 пациентов пожилого возраста (возраст от 60 до 74 лет, средний возраст 68,1±3,5 года, мужчин - 140 чел., женщин – 72 чел., ОКС с подъемом ST – 111 пациентов, ОКС без подъема ST – 101 пациент) и 186 пациентов старческого возраста (возраст от 75 до 89 лет, средний возраст 79,9±2,4 года, мужчин - 118 чел., женщин – 68 чел., ОКС с подъемом ST – 89 пациентов, ОКС без подъема ST – 97 пациент), входящих в основной регистр (Блок-схема 1).

Данный этап состоял из нескольких частей. В рамках клинической части была проведена оценка гериатрического статуса при начале оказания помощи при возникновении ОКС, а также через 1 мес. и 6 мес. При этом оценивалось наличие/отсутствие старческой астении в целом и отдельных гериатрических синдромов в частности (саркопения, мальнутриция, когнитивный дефицит) и степень их выраженности по методикам, изложенным при описании первой части исследования. В рамках биохимической части было изучено состояние нейориммуноэндокринного дисбаланса по показателям TNF-а и IL-6 как наиболее показательных. В рамках медико-организационной части были оценены исходы острого коронарного синдрома путем анализа референтного показателя летальности.

#### ***2.4. Статистическая обработка данных***

В основе статистических методов обработки данных лежал метод статистических регистров с динамической рандомизацией по исследуемым признакам.

При этом в диссертации при обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при  $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ).

Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена, при подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировались с помощью параметрических методов статистики, а в обратном случае использовались их непараметрические аналоги. Также были использованы методы многофакторного анализа. Также был применен статистический показатель отношение шансов (ОШ, "odds ratio"), который является одним из основных способов для описания в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе из расчета 95% доверительного интервала [Cornfield, J. A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix // Journal of the National Cancer Institute, 1951. - N.11. - P.1269–1275].

### *Заключение к главе 2*

В рамках данной диссертационной работы было обследовано 2033 пациента разного возраста с наличием острого коронарного синдрома в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience” путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов на протяжении 2011-2015 годов.

Исследование состояло из четырёх последовательных этапов.

В ходе первого этапа были изучены риски неблагоприятных исходов у пациентов разных возрастных групп с ОКС. Также проведена оценка гериатрического статуса и влияние синдрома старческой астении на полученные неблагоприятные исходы.

На втором этапе проведен анализ нейроэндокринного статуса путем определения в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом следующих маркеров: фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и линейки интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10), что позволило выявить закономерности формирования нейроиммуноэндокринного статуса при ОКС.

Третий этап был посвящен обоснованию использования метаболического цитопротектора триметазидина и агониста D2/D3 пирибедила для оптимизации используемых лечебных стратегий при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте с помощью методов компьютерной хемогеномики.

На четвертом этапе исследования было проведено включение в стандартные схемы лечения метаболического цитопротектора триметазидина и агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и оценено их влияние на нейроиммуноэндокринный и гериатрический статусы.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНОЙ АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

#### 3.1. Роль синдрома старческой астении в повышении рисков смерти или инфаркта миокарда в краткосрочной перспективе

Для оценки вклада старческой астении в развитие исходов в краткосрочной перспективе мы использовали клиническую модель оценки прогноза при ОКС с подъемом сегмента ST по шкале TIMI. Оценка прогноза при ОКС с подъемом сегмента ST по шкале TIMI показала, что старческая астения вносила существенный вклад в повышение рисков смерти или инфаркта миокарда в ближайший период (2-4 недели) (Табл. 5).

Таблица 5

*Краткосрочные риски при оценке прогноза при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST по шкале TIMI*

Возрастная группа	45-59	60-74		75-89	
		Без СА	СА +	Без СА	СА +
Балл	2,2±0,02	3,1±0,04*	4,5±0,02*, <sup>#</sup>	3,8±0,04*,**	5,1±0,21*,**, <sup>#</sup>

\* p<0, 05 по сравнению с пациентами среднего возраста

\*\* p<0, 05 по сравнению с пациентами пожилого возраста

<sup>#</sup> p<0, 05 по сравнению с пациентами среднего возраста

Из критериев, включенных в классификацию TIMI, принадлежность к пожилому и старческому возрасту достоверно в большей степени коррелировала со следующими критериями в сравнении с пациентами среднего возраста:

наличие факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (курение, гиперхолестеринемия) ( $r=+0,822$ ,  $p<0,003$ ) или клиники стенокардии в анамнезе ( $r=+0,901$ ,  $p<0,001$ ); частота пульса  $>100$  ударов в минуту ( $r=+0,712$ ,  $p<0,04$ ). При этом сам по себе пожилой и старческий возраст был самостоятельным фактором достоверно более высокой взаимосвязи с указанными критериями ( $r=+0,876$ ,  $p<0,001$ ).

Из критериев, включенных в классификацию, наличие старческой астении достоверно в большей степени коррелировало со следующими критериями в сравнении с пациентами без старческой астении: систолическое артериальное давление (АД) $<100$  мм. рт.ст. ( $r=+0,912$ ,  $p<0,02$ ); частота пульса  $>100$  ударов в минуту ( $r=+0,800$ ,  $p<0,03$ ); высокий класс сердечной недостаточности ( $r=+0,785$ ,  $p<0,002$ ); масса тела менее 67 кг ( $r=+0,729$ ,  $p<0,05$ ).

Из критериев, не включенных в классификацию, с высоким риском неблагоприятных исходов в краткосрочной перспективе коррелировали следующие гериатрические синдромы, ассоциированные со старческой астенией: саркопения ( $r=+0,812$ ,  $p<0,05$ ), когнитивный дефицит ( $r=+0,902$ ,  $p<0,03$ ), мальнутриция ( $r=+0,866$ ,  $p<0,01$ ). Данные состояния были значимы в равной степени как в пожилом, так и в старческом возрасте, однако выявляли свою значимость именно в связи с наличием старческой астении, а не в связи с возрастом.

### ***3.2. Роль синдрома старческой астении в повышении рисков смерти или инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе***

Для оценки вклада старческой астении в развитие исходов в долгосрочной перспективе мы использовали клиническую модель оценки прогноза при ОКС без подъема сегмента ST по шкале GRACE (Табл. 6).

*Таблица 6*

*Долгосрочные риски при оценке прогноза при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST по шкале GRACE*

Возрастная группа	45-59	60-74		75-89	
		Без СА	СА +	Без СА	СА +
Балл	108,4±2,5	116,5±2,1*	128,4±4*,#	126,5±2,2*,**	148,4±2,8*,**,#

\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами пожилого возраста

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста

Оценка прогноза при ОКС без подъема сегмента ST по шкале GRACE показала, что старческая астения вносила существенный вклад в повышение рисков смерти или инфаркта миокарда как в ближайший период, так и в долгосрочный (6 месяцев) период (Табл. 7).

Таблица 7

*Влияние возраста и старческой астении на исходы острого коронарного синдрома по модели риска GRACE*

Возрастная группа	Кол-во смертей (%) (госпитальная летальность)	Скорректированное отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал (ДИ))*
40-59	65 (1,9)	1,93 (от 1,12 до 2,23)
60-74, СА -	67 (2,0)	2,77 (от 1,48 до 4,12)
60-74, СА+	104 (6,7)	4,95 (от 3,01 до 7,55)
75-89, без СА	102 (6,2)	8,04 (от 5,22 до 13,00)
75-89, СА+	99 (13,1)	15,7 (от 7,66 до 24,59)

При этом значимыми факторами неблагоприятных рисков был как сам возраст ( $r=+0,866$ ,  $p<0,03$ ), так и старческая астения ( $r=+0,901$ ,  $p<0,002$ ). Обращал на себя внимание тот факт, что старческая астения была более значимым фактором неблагоприятных исходов, чем возраст ( $r=+0,681$ ,  $p<0,05$ ). Фактор возраста имел свое влияние только у людей старческого возраста как со старческой астенией, так и без нее, и у пожилых людей со старческой астенией. У пожилых людей без старческой астении фактор возраста не имел самостоятельного значения.

С высоким риском неблагоприятных исходов в краткосрочной перспективе коррелировали следующие гериатрические синдромы, ассоциированные со старческой астенией: саркопения ( $r=+0,826$ ,  $p<0,03$ ), когнитивный дефицит ( $r=+0,917$ ,  $p<0,005$ ), мальнутриция ( $r=+0,790$ ,  $p<0,02$ ). Данные состояния были значимы в равной степени как в пожилом, так и в старческом возрасте, однако выявляли свою значимость именно в связи с наличием старческой астении, а не в связи с возрастом.

### ***3.3. Анализ влияния синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения***

У исследуемых пациентов избиралась одна из четырех лечебных стратегий в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по ведению пациентов с острым коронарным синдромом: 1) экстренная инвазивная – в течение первых двух часов с момента поступления в стационар, 2) ранняя инвазивная – в течение первых 24 часов с момента поступления в стационар, 3) поздняя (отсроченная) инвазивная – в течение 72 часов с момента поступления в стационар, 4) консервативная стратегии. Выбор стратегии основывался на стратификации риска по шкалам в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями, принятыми в центрах, протоколах ведения, включая организационные возможности. Мы проанализировали влияние старческой астении на исходы при каждой из стратегий.

Интересным представлялся анализ влияния старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения. Наиболее часто в ходе проведения диагностической коронарографии выявлялись следующие изменения в коронарном русле: неокклюзирующий (в т.ч. реканализированный тромб в просвете крупной коронарной артерии); окклюзия коронарной артерии мелкого калибра (1-2 мм диаметра); одно- (двухсосудистое) поражение с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (неровные контуры, подрывные края); мультифокальное поражение коронарного русла в сочетании с любыми

вышеперечисленными признаками либо без них. При этом структура изменений в нашем исследовании явно не зависела ни от возрастного фактора, ни от наличия/отсутствия старческой астении.

Всего было обследовано 1635 пациентов в течение года, среди них 1002 среднего возраста, 633 пациента пожилого и старческого возраста, среди них без синдрома старческой астении – 265 пациентов и с синдромом старческой астении - 368 пациентов. Исследуемые пациенты взяты из части данного исследования, вошедшие в основной регистр. Причем распределение пациентов по стратегиям было следующее:

1) Консервативная стратегия: 112 пациентов среднего возраста, 91 пациент старших возрастных групп (пожилой+старческий возраст) без синдрома старческой астении и 198 пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении;

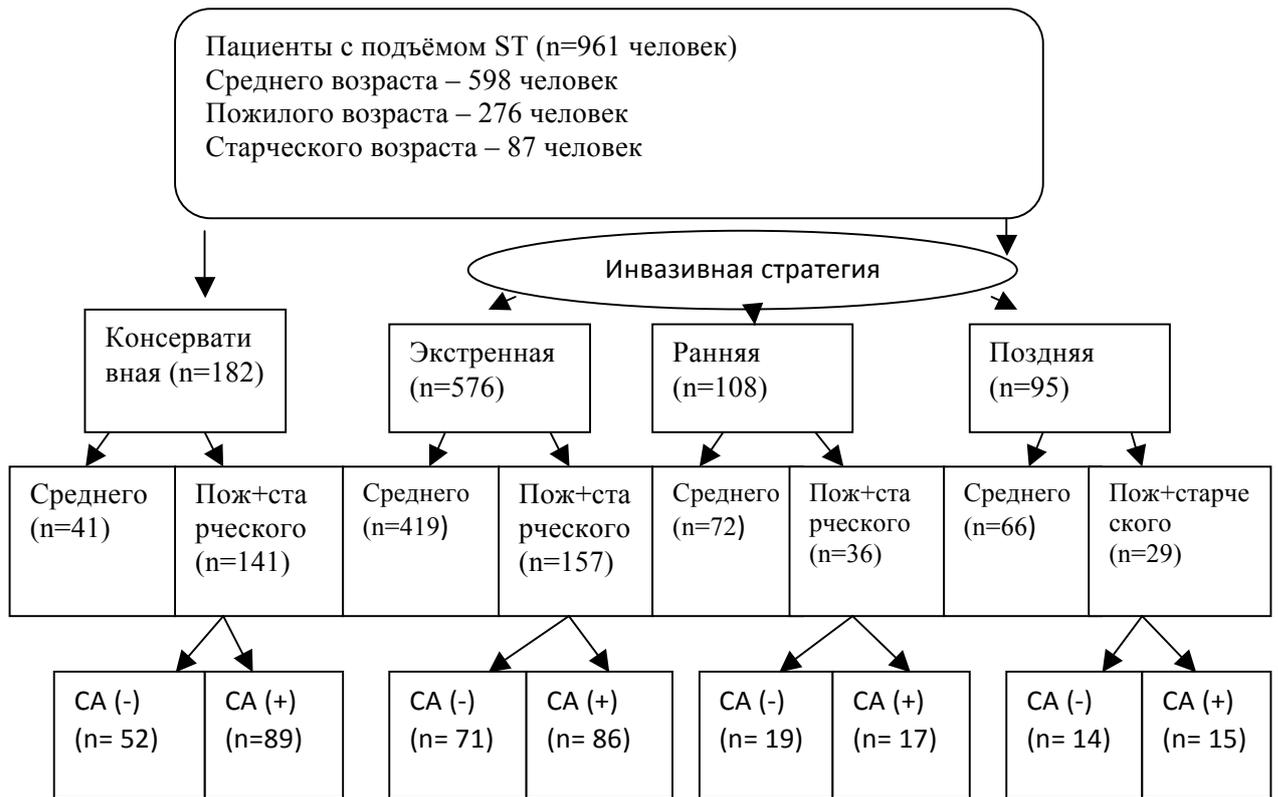
2) Экстренная инвазивная: 501 пациент среднего возраста, 107 пациентов старших возрастных групп (пожилой+старческий возраст) без синдрома старческой астении и 96 пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении;

3) Ранняя инвазивная: 231 пациент среднего возраста, 48 пациентов старших возрастных групп (пожилой+старческий возраст) без синдрома старческой астении и 56 пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении;

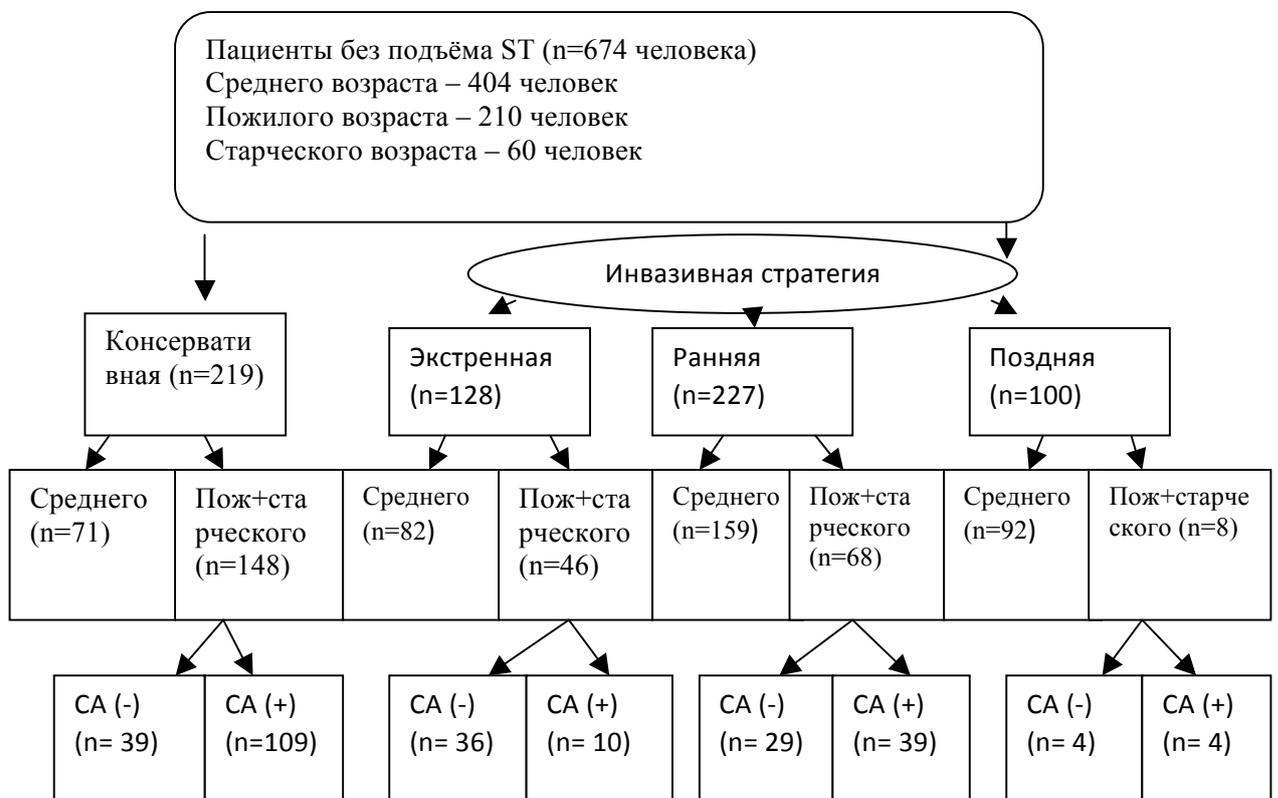
4) Поздняя инвазивная: 158 пациентов среднего возраста, 18 пациентов старших возрастных групп (пожилой+старческий возраст) без синдрома старческой астении и 19 пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении.

Пациенты были разделены на группы с ОКС с подъёмом сегмента ST и без подъёма сегмента ST, а также в зависимости от наличия или отсутствия старческой астении. Количественная характеристика пациентов разного возраста представлена в виде Блок-схем 2 и 3.

*Блок-схема 2. Пациенты разного возраста с ОКС с подъёмом сегмента ST*



Блок-схема 3. Пациенты разного возраста с ОКС без подъёма сегмента ST.



Среди пациентов в группе ОКС с подъёмом ST, обследованных в этой части исследования, консервативная терапия проводилась 182 пациентам, среди них 41

среднего возраста и 141 пациент старших возрастных групп. В эту группу также вошли пациенты, которым был проведен первоначально тромболизис (n=135 пациентов, среди которых 23 человека среднего возраста и 112 человек старших возрастных групп), что составило 74,2 % от всех пациентов, которые проходили консервативное лечение. Затем части этих пациентов была проведена отсроченная ангиопластика. Таких пациентов было 68 человек, среди них 12 человек среднего возраста и 56 человек старших возрастных групп, что, составило 37,4 % от всех пациентов 1 этапа исследования в группе ОКС с подъемом сегмента ST и 50,4 % от всех пациентов, которым был проведен тромболизис в этой части исследования. Среди 68 пациентов, которым была проведена отсроченная ангиопластика, 36 было проведено стентирование, что составило 52,9% от всех пациентов, которым была проведена отсроченная ангиоплатиска, и 26,7% от всех пациентов, которым был проведен тромболизис.

Среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия (n=576 человек) на данном этапе исследования, пациенты были разделены на группы «Door-to-ballon» и «не Door-to-ballon». «Door-to-ballon» - это то время от звонка в скорую медицинскую помощь и момента, когда баллон раздут в артерии с восстановлением кровотока, которое должно составлять не более 90 минут [Brodie B, Hansen C, Stuckey T, 2006]. Группа пациентов «Door-to-ballon» составила 193 пациента (33,5% от всех пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия), а группа пациентов «не Door-to-ballon» - 383 человека (66,5% от всех пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была проведена экстренная инвазивная стратегия).

Для оценки результатов неблагоприятных коронарных событий нами были выбраны два показателя: 1) по критериям MACE, 2) по данным внутригоспитальной летальности.

Развитие неблагоприятных кардиальных событий определялось по критериям шкалы MACE — Major Adverse Coronary Events, которая включает в себя

развитие летального исхода, ИМ, АКШ или повторное незапланированное интервенционное вмешательство.

Средняя внутригоспитальная летальность в стационаре, где проводилось данное исследование больных с ОКС за 2009 год, составляла 17,1% у пациентов с подъемом сегмента ST и 2,9 % у пациентов без подъема сегмента ST. На протяжении 12 месяцев наблюдения была произведена оценка неблагоприятных исходов после проведенных стратегий по оказанию помощи больным с ОКС.

В рамках данного исследования критериями неблагоприятного исхода нами принято считать один и два из следующих критериев: неблагоприятные коронарные события по критериям MACE более 31,0%, так как по литературным данным частота MACE колеблется от 31 до 50 % [Feuchtner G, Kerber J, Burghard P, Dichtl W et al., 2016] или внутригоспитальная летальность более 17,1% у пациентов с подъемом сегмента ST и 2,9 % у пациентов без подъема сегмента ST, так как это превышает среднюю внутригоспитальную летальность в стационаре пациентов с ОКС, где проводилось данное исследование. Нами были получены следующие результаты, приведенные в таблице 8 и 9.

Таблица 8.

*Развитие неблагоприятного исхода пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST по отношению к стратегиям выбираемой терапии (%)*

Оценка неблагоприятного исхода	Стратегии			
	Консервативная	Инвазивные		
		Эстренная	Ранняя	Поздняя
Неблагоприятные коронарные события по критериям MACE:				
- средний возраста (n=598)	10,2%	5,6%*	9,0%	12,2%##
- старшие возрастные группы СА- (n=156)	15,8%	6,1%*	9,8%	12,1%##
-старшие возрастные группы СА + (n=207)	32,9%	23,0%*	22,3%**	24,0%***

Внутригоспитальная летальность:				
- средний возраст (n=598)	9,0	1,2*	2,1**	3,9***,##
- старшие возрастные группы СА- (n=156)	10,1	2,8*	8,6#	9,4##
-старшие возрастные группы СА + (n=207)	19,2	9,0*	17,5#	17,1

\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и экстренной инвазивной;

\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и ранней инвазивной;

\*\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и поздней инвазивной;

#  $p < 0,05$  между группами пациентов с экстренной инвазивной и ранней инвазивной;

##  $p < 0,05$  между группами пациентов с экстренной инвазивной и поздней инвазивной;

###  $p < 0,05$  между группами пациентов с ранней инвазивной и поздней инвазивной;

Таким образом, из полученных нами данных можно сделать вывод, что у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих консервативную терапию риск возникновения неблагоприятных коронарных событий выше, чем у пациентов, которым проводилась инвазивная терапия, что усугубляется с возрастом. При присоединении синдрома старческой астении развитие неблагоприятных коронарных событий также учащается. Превышение средней внутригоспитальной летальности наблюдалось только у пациентов пожилого и старческого возраста с развитием синдрома старческой астении, причем в большей степени при проведении консервативной терапии, несмотря на то, что большей доли таким пациентам проводился тромболизис с последующей отсроченной ангиопластикой.

*Развитие неблагоприятного исхода пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST по отношению к стратегиям выбираемой терапии (%)*

Оценка неблагоприятного исхода	Стратегии			
	Консервативная	Инвазивные		
		Экстренная	Ранняя	Поздняя
Неблагоприятные коронарные события по критериям MACE:				
- средний возраст (n=404)	8,2%	5,8%	7,0%	9,2%
- старшие возрастные группы СА- (n=108)	6,2%	4,9%	8,4%#	10,0%##
-старшие возрастные группы СА + (n=162)	9,3%	8,5%	8,9%	21,1%***,# #,###
Внутригоспитальная летальность:				
- средний возраст (n=404)	2,0	1,2	1,1**	1,9
-старшие возрастные группы СА- (n=108)	2,1	1,1	2,6#	2,5##
-старшие возрастные группы СА + (n=162)	4,8	2,7*	2,8	3,0

\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и экстренной инвазивной;

\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и ранней инвазивной;

\*\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов с консервативной стратегией и поздней инвазивной;

#  $p < 0,05$  между группами пациентов с экстренной инвазивной и ранней инвазивной;

##  $p < 0,05$  между группами пациентов с экстренной инвазивной и поздней инвазивной;

###  $p < 0,05$  между группами пациентов с ранней инвазивной и поздней инвазивной

Таким образом, из полученных нами данных можно сделать вывод, что у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST, которым проводились разные стратегии лечения имели схожие риски возникновения неблагоприятных коронарных событий. Это можно объяснить гетерогенностью данной группы, так как патогенез ОКС без подъёма сегмента ST отличался полиморфностью. Однако при присоединении синдрома старческой астении развитие неблагоприятных коронарных событий достоверно учащается. Превышение средней внутригоспитальной летальности наблюдалось только у пациентов пожилого и старческого возраста с развитием синдрома старческой астении, причем в большей степени при проведении консервативной терапии, что позволяет сделать вывод о неблагоприятном влиянии синдрома тарческой астении на развитие ОКС. Также обращает на себя внимание более неблагоприятные прогнозы при ОКС с подъёмом сегмента ST по сравнению с пациентами с ОКС без подъёма сегмента ST в группах со старческой астенией, так и без неё.

В связи с выявленными неблагоприятными исходами мы провели анализ осложнений на основе шкалы MACE у пациентов с ОКС с подъёмом ST (Табл.10) и у пациентов с ОКС без подъёма ST (Табл.11), а именно определили частоту повторных реваскуляризаций, повторных ИМ, ОНМК, количество смертей в течение 1 года. Данные по пациентам с ОКС с подъёмом сегмента ST приведены в Таблице 10.

*Таблица 10*

*Развитие неблагоприятных исходов пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST по отношению к возрасту и наличию синдрома старческой астении (%)*

Неблагоприятный исход по MACE	Средний возраст	Старшие возрастные	Старшие возрастные

	(n=598)	группы СА- (n=156)	группы СА + (n=207)
Число повторных реваскуляризации (%)	8,2	9,1	15,3
Число повторных ИМ (%)	9,3	11,1	23,2**,***
Число ОНМК (%)	3,2	25,1*	33,6**,***
Количество смертей в течение года (%)	2,3	5,3*	9,6**,***

\*  $p < 0,05$  между группами пациентов среднего возраста и группой пациентов старших возрастных групп без СА (-);

\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов среднего возраста и группой пациентов старших возрастных групп с СА (+);;

\*\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов старших возрастных групп без СА (-) и с СА(+)

Данные по пациентам с ОКС без подъёма сегмента ST приведены в Таблице 11.

*Таблица 11*

*Развитие неблагоприятных исходов пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST по отношению к возрасту и наличию синдрома старческой астении (%)*

Неблагоприятный исход по MACE	Средний возраст (n=404)	Старшие возрастные группы СА- (n=108)	Старшие возрастные группы СА + (n=162)
Число повторных реваскуляризации (%)	10,1	17,1	29,5**,***
Число повторных ИМ (%)	14,3	19,1	28,5**,***
Число ОНМК (%)	2,2	24,1*	32,6**
Количество смертей в течение года (%)	1,3	2,5*	5,9**,***

\*  $p < 0,05$  между группами пациентов среднего возраста и группой пациентов старших возрастных групп без СА (-);

\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов среднего возраста и группой пациентов старших возрастных групп с СА (+);;

\*\*\*  $p < 0,05$  между группами пациентов старших возрастных групп без СА (-) и с СА(+)

Проанализировав данные, можно сделать вывод, что у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST показатель по шкале MACE высокий за счет развившихся ОНМК и в равной степени за счет числа повторных реваскуляризаций и инфарктов миокарда. Обращает на себя внимание, что количество смертей в течение года у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST выше, чем в группе с ОКС без подъёма сегмента ST. Пациенты старших возрастных групп в группах с синдромом старческой астении с ОКС с подъёмом сегмента ST и без подъёма сегмента ST имели достоверно более часто возникающие осложнения по шкале MACE, а также имели достоверно большее количество смертей по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста без синдрома старческой астении, в частности в 1,8 и в 2,4 раза большее количество смертей, соответственно.

При этом подчеркнем, что согласно использованным рекомендациям, сам по себе хронологический возраст не был основанием для отказа от той или иной стратегии. При анализе каждой из стратегий многофакторный анализ показал, что внутри каждой из стратегий пациенты с благоприятным исходом отличались от пациентов с неблагоприятным исходом по критерию «отсутствие старческой астении» ( $r = +0,835$ ,  $p < 0,03$ ).

Обращал на себя внимание тот факт, что ОКС являлся пусковым моментом для развития старческой астении у пациентов с преастенией ( $r = +0,716$ ,  $p < 0,05$ ) и прогрессирования старческой астении при ее наличии ( $r = +0,842$ ,  $p < 0,002$ ). Структура пациентов со старческой астенией менялась в сторону увеличения доли пациентов с ее выраженными формами (Табл. 12).

Таблица 12

*Старческая астения у пациентов с острым коронарным синдромом*

Состояние пациентов по индексу	В момент развития ОКС		Через 1 мес.		Через 6 мес	
	Факторна	Доля в	Факторн	Доля в	Факторн	Доля в

старческой астении	я нагрузка вклада в риски	структуре СА (%)	ая нагрузка вклада в риски	структуре СА (%)	ая нагрузка вклада в риски	структуре СА (%)
Хорошее здоровье	0,000	22,5	0,000	23,9	0,000	21,6
Преастения	0,124	23,9	0,202	10,9	0,187	13,2
Легкая астения	0,502	32,8	0,404	27,8	0,318	25,4
Умеренная астения	0,603	18,7	0,712	27,5	0,615	25,2
Выраженная астения	0,821	2,1	0,925	9,9	0,894	15,1
Всего		100		100		100

Но сам по себе выбор стратегии не влиял на риск развития и прогрессирования старческой астении ( $p > 0,05$ ). Полученные данные также свидетельствовали и о том, что в формировании степени рисков исходов ОКС важное значение имело не только отсутствие старческой астении в момент возникновения ОКС, но и отсутствие ее прогрессирования.

С учетом нейрогуморальной теории старческой астении полученные данные побудили нас к изучению нейрогуморального статуса пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия/отсутствия старческой астении.

### *Заключение к главе 3*

Таким образом, возрастной фактор имеет самостоятельное значение в формировании прогноза исходов острого коронарного синдрома только в старческом возрасте, в пожилом возрасте возрастной фактор имеет свое значение только при наличии синдрома старческой астении. При этом старческая астения является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных

исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте.

Так, с высоким риском неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме достоверно коррелируют следующие гериатрические синдромы, ассоциированные со старческой астенией: саркопения ( $r=+0,812$ ,  $p<0,05$ ), когнитивный дефицит ( $r=+0,902$ ,  $p<0,03$ ), мальнутриция ( $r=+0,866$ ,  $p<0,01$ ). Данные состояния были значимы в равной степени как в пожилом, так и в старческом возрасте, однако выявляют свою значимость именно в связи с наличием старческой астении, а не в связи с возрастом.

В ходе исследования было выявлено, что пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST, которым проводились разные стратегии лечения имели схожие риски возникновения неблагоприятных коронарных событий. Однако при присоединении синдрома старческой астении развитие неблагоприятных коронарных событий достоверно учащается. Превышение средней внутригоспитальной летальности наблюдалось только у пациентов пожилого и старческого возраста с развитием синдрома старческой астении, причем в большей степени при проведении консервативной терапии, что позволяет сделать вывод о неблагоприятном влиянии синдрома старческой астении на развитие ОКС. Также обращает на себя внимание более неблагоприятные прогнозы при ОКС с подъёмом сегмента ST по сравнению с пациентами с ОКС без подъёма сегмента ST в группах со старческой астенией, так и без неё. Так, у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST показатель по шкале MACE высокий за счет развившихся ОНМК и в равной степени за счет числа повторных реваскуляризаций и инфарктов миокарда. Пациенты старших возрастных групп в группах с синдромом старческой астении с ОКС с подъёмом сегмента ST и без подъёма сегмента ST имели достоверно более часто возникающие осложнения по шкале MACE, а также имели достоверно большее количество смертей по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста без синдрома старческой астении, в частности в 1,8 и в 2,4 раза большее количество смертей, соответственно.

## **ГЛАВА 4. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (ОКС) У ПАЦИЕНТОВ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ**

Активация провоспалительной цитокиновой системы при различных формах острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе при инфаркте миокарда без подъема ST (ОКС без подъема ST) и инфаркте миокарда с подъемом ST (ОКС с подъемом ST), является доказанным фактом. В то же время, изменения в активности компонентов противовоспалительной системы цитокинов при этом заболевании изучены недостаточно. Малоисследованной является проблема нейроиммуноэндокринного статуса при остром коронарном синдроме у людей со старческой астенией. Нет достаточной доказательной базы о зависимостях между выраженностью старческой астении и показателями про-, противовоспалительной цитокиновой системы при ОКС без подъема ST и ОКС с подъемом ST.

Учитывая вышеизложенное, у пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой преастении и старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST и ОКС с подъемом ST, нами были определены концентрации цитокинов в сыворотке крови (ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10) одновременно с другими биохимическими маркерами. Для объективизации и наглядности данных нами взята контрольная группа людей без соматической патологии, а также синдром старческой астении как отдельное заболевание без учета степени его выраженности.

### ***4.1. Нейрогуморальный статус при ОКС без подъема ST у пациентов со старческой астенией***

#### 4.1.1 Концентрация TNF- $\alpha$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST

Известно, что увеличение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови является характерным признаком развивающегося иммунного воспаления. Нами установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови существенно зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС без подъема ST по сравнению с группой контроля и зависимость его уровня от степени выраженности старческой астении. Результаты исследования содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови представлены в Таблице 13.

Таблица 13.

*Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС без подъема ST без признака в frailty	ОКС без подъема ST + pre-frailty	ОКС без подъема ST + frailty
TNF- $\alpha$ , пг/мл	5	68,7 $\pm$ 3,0	112,6 $\pm$ 4,5	135,0 $\pm$ 5,5 <sup>#</sup>	187,7 $\pm$ 6,5 <sup>#</sup>
	12		99,0 $\pm$ 4,3	115,0 $\pm$ 5,4 <sup>#,*</sup>	165,0 $\pm$ 6,0 <sup>#,*</sup>

	26		87,0±4,0	109,0±5,3 <sup>#</sup>	154,0±5,9 <sup>#</sup>
--	----	--	----------	------------------------	------------------------

$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST с соответствующей степенью frailty через 26 дней;

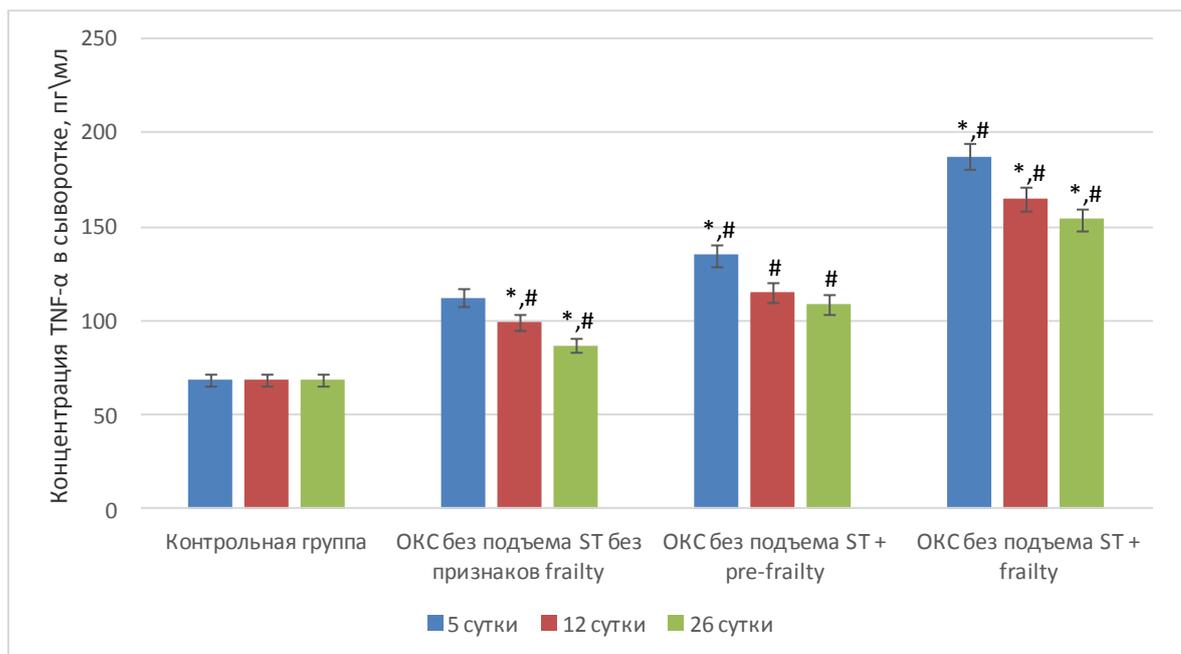
<sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 10, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень TNF- $\alpha$  существенно (почти в 1,8 раза) превосходит уровень в контрольной группе: 112,6±4,5 пг/мл и 68,7±3,0 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Последующая комплексная терапия приводит к достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 99,0±4,3 пг/мл и 87,0±4,0 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), однако и через почти 4 недели он не возвращается к потенциальной норме для практически здоровых людей этого возраста.

В случае пациентов со старческой преастенией уровень TNF- $\alpha$  достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении: 135,0±5,5 пг/мл, 68,7±3,0 пг/мл и 112,6±4,5 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до 115,0±5,4 пг/мл, а на 26 сутки - до 109,0±5,3 пг/мл. При этом обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty.

Одновременно установлено, что снижение концентрации сигнальной молекулы на 26 сутки несущественно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $p > 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня TNF- $\alpha$  на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении, что свидетельствует, по-видимому, о более успешном и динамичном характере восстановления, снижении активности провоспалительной системы у пациентов этой группы, неотягощенных pre-frailty (Табл.10).

В группе пациентов со старческой астенией уровень TNF- $\alpha$  достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении:  $187,7 \pm 6,5$  пг/мл,  $68,7 \pm 3,0$  пг/мл,  $135,0 \pm 5,5$  пг/мл, и  $112,6 \pm 4,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $165,0 \pm 6,0$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $154,0 \pm 5,9$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню TNF- $\alpha$  в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty и пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 1).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST с соответствующей степенью frailty через 26 дней;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Рисунок 1. Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Нами обнаружено, что снижение концентрации сигнальной молекулы на 26 сутки недостоверно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома:  $165,0 \pm 6,0$  пг/мл и  $154,0 \pm 5,9$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня TNF- $\alpha$  на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении, но согласуется с характером соответствующих изменений в группе пациентов с преастенией. Однако фактический уровень исследуемого цитокина в случае пациентов с признаками frailty все равно достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 сутки от момента начала болевого синдрома -  $165,0 \pm 6,0$  пг/мл и  $115,0 \pm 5,4$  пг/мл, на 26 сутки от момента начала болевого синдрома -  $154,0 \pm 5,9$  пг/мл и  $109,0 \pm 5,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 суткам от момента начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам является несущественным. Можно предположить, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST.

#### **4.1.2 Концентрация IL-1 $\beta$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST**

Увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови является дополнительным признаком развивающегося иммунного воспаления. Нами установлено, что уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС без подъема

ST по сравнению с группой контроля. Результаты исследования содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови представлены в Таблице 14.

Таблица 14.

*Зависимость уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС без подъема ST без признаков frailty	ОКС без подъема ST + pre-frailty	ОКС без подъема ST + frailty
IL-1 $\beta$ , пг/мл	5	178,1 $\pm$ 21,0	230,0 $\pm$ 25,5	248,3 $\pm$ 25,8*	310,2 $\pm$ 29,5 <sup>#</sup>
	12		219,2 $\pm$ 25,4 <sup>†</sup>	239,5 $\pm$ 25,7*	299,5 $\pm$ 29,4 <sup>#</sup>
	26		198,7 $\pm$ 25,2 <sup>†</sup>	210,0 $\pm$ 25,3*	265,9 $\pm$ 27,9 <sup>#</sup>

p>0,05 по сравнению с контрольной группой;

\* p>0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

† p>0,05 по сравнению с контрольной группой;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 12, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-1 $\beta$  достоверно превосходит уровень в контрольной группе: 230,0 $\pm$ 25,5 пг/мл и

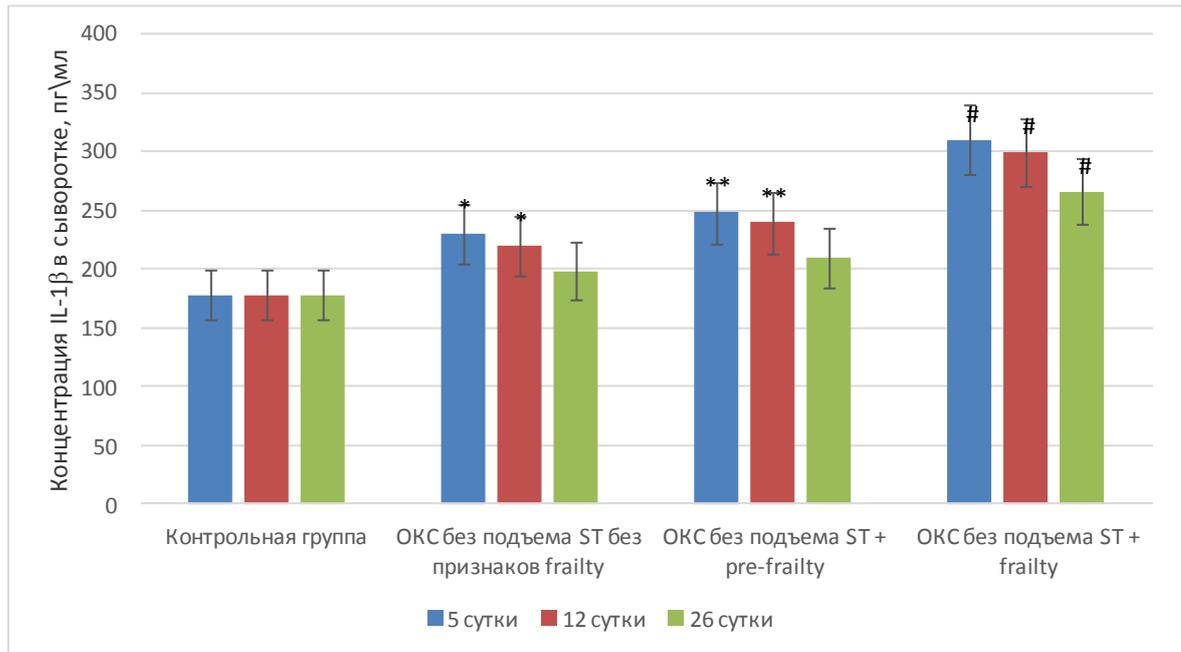
178,1±21,0 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). Последующая комплексная терапия приводит к некоторому уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 219,2±25,4 пг/мл и 198,7±25,2 пг/мл соответственно, однако это изменение нельзя считать достоверным ( $p>0,05$ ). Одновременно следует отметить, что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация этого цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов находится в зоне недостоверных отличий по сравнению с концентрацией в сыворотке пациентов контрольной группы ( $p>0,05$ ).

У пациентов со старческой преастенией уровень IL-1 $\beta$  достоверно превосходит уровень в контрольной группе на 5 и 12 сутки с момента начала болевого синдрома: 248,3±25,8 пг/мл, 239,5±25,7 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). На 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до 210,0±25,3 пг/мл. При этом обнаруженный уровень цитокина несущественно выше, чем у пациентов без признаков frailty и уровня сигнальной молекулы в сыворотке крови пациентов контрольной группы ( $p>0,05$ ).

Фактически, характер снижения концентрации сигнальной молекулы в сыворотке крови пациентов с преастенией на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома несущественно отличается от такового для пациентов без признаков астении ( $p>0,05$ ). Такая зависимость свидетельствует, по-видимому, о том, что уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST не является показательным для дополнительно присоединенного синдрома pre-frailty (табл. 12).

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-1 $\beta$  на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении: 310,2±29,5 пг/мл, 178,1±21,0 пг/мл, 230,0±25,5 пг/мл, и 248,3±25,8 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до 299,5±29,4 пг/мл, а на 26 сутки - до

265,9±27,9 пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню IL-1β в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty и пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 2).



$p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Рисунок 2. Зависимость уровня IL-1β в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Нами обнаружено, что снижение концентрации сигнальной молекулы в случае старческой астении на 26 сутки достоверно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома: 265,9±27,9 пг/мл и 299,5±29,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня IL-1β на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении и пациентов с преастенией. Однако фактический уровень исследуемого цитокина в случае

пациентов с признаками frailty все равно достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 сутки от момента начала болевого синдрома -  $299,5 \pm 29,4$  пг/мл и  $239,5 \pm 25,7$  пг/мл, на 26 сутки от момента начала болевого синдрома -  $265,9 \pm 27,9$  пг/мл и  $210,0 \pm 25,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 суткам от момента начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам является несущественным (за исключением группы пациентов с признаками синдрома астении). Можно предположить, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST (по признаку увеличения концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови). В тоже время, преастения не вносит существенный вклад в изменение уровня этой сигнальной молекулы в сыворотке крови больных, страдающих ОКС без подъема ST.

#### **4.1.3 Концентрация IL-4 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST**

Увеличение концентрации IL-4 в сыворотке крови является дополнительным признаком развивающегося иммунного воспаления и свидетельством активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В результате проведенного исследования нами установлено, что уровень IL-4 в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС без подъема ST по сравнению с группой контроля. Результаты исследования содержания IL-4 в сыворотке крови представлены в Таблице 15.

*Таблица 15*

*Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС без подъема ST без признаков frailty	ОКС без подъема ST + pre-frailty	ОКС без подъема ST + frailty
IL-4 , пг/мл	5	4,9±0,8	21,0±1,8	16,1±1,7	12,7±1,6 <sup>#</sup>
	12		15,0±1,7	12,1±1,5 <sup>*</sup>	8,7±1,4 <sup>#</sup>
	26		9,2±1,5	7,0±1,1 <sup>*</sup>	5,5±0,9 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с контрольной группой;

<sup>\*</sup>p>0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

<sup>#</sup>p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 15, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-4 достоверно превосходит уровень в контрольной группе: 21,0±1,8 пг/мл и 4,9±0,8 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая терапия приводит к прогрессирующему достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 15,0±1,7 пг/мл и 9,2±1,5 пг/мл соответственно, (p<0,05). Наблюдения показывают, что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация этого цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов достоверно превышает концентрацию в сыворотке пациентов

контрольной группы:  $15,0 \pm 1,7$  пг/мл,  $9,2 \pm 1,5$  пг/мл и  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

В случае пациентов со старческой преастенией уровень IL-4 достоверно превышает уровень в контрольной группе как на 5 сутки с момента начала болевого синдрома, так и на 12 и 26 сутки:  $16,1 \pm 1,7$  пг/мл,  $12,1 \pm 1,5$  пг/мл,  $7,0 \pm 1,1$  пг/мл против  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время, преастения вызывает достоверное снижение концентрации IL-4 в сыворотке по сравнению с изолированным течением ОКС без подъема ST, но лишь в острой стадии заболевания (в течении 5 суток с начала болевого синдрома):  $16,1 \pm 1,7$  пг/мл против  $21,0 \pm 1,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 и 26 сутки с момента начала болевого синдрома уровень рассматриваемой сигнальной молекулы в сыворотке крови у пациентов с преастенией не имеет достоверных отличий от соответствующего уровня у пациентов без признаков старческой астении: на 12 сутки -  $12,1 \pm 1,5$  пг/мл и  $15,0 \pm 1,7$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ), на 26 сутки -  $7,0 \pm 1,1$  пг/мл и  $9,2 \pm 1,5$  пг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ ).

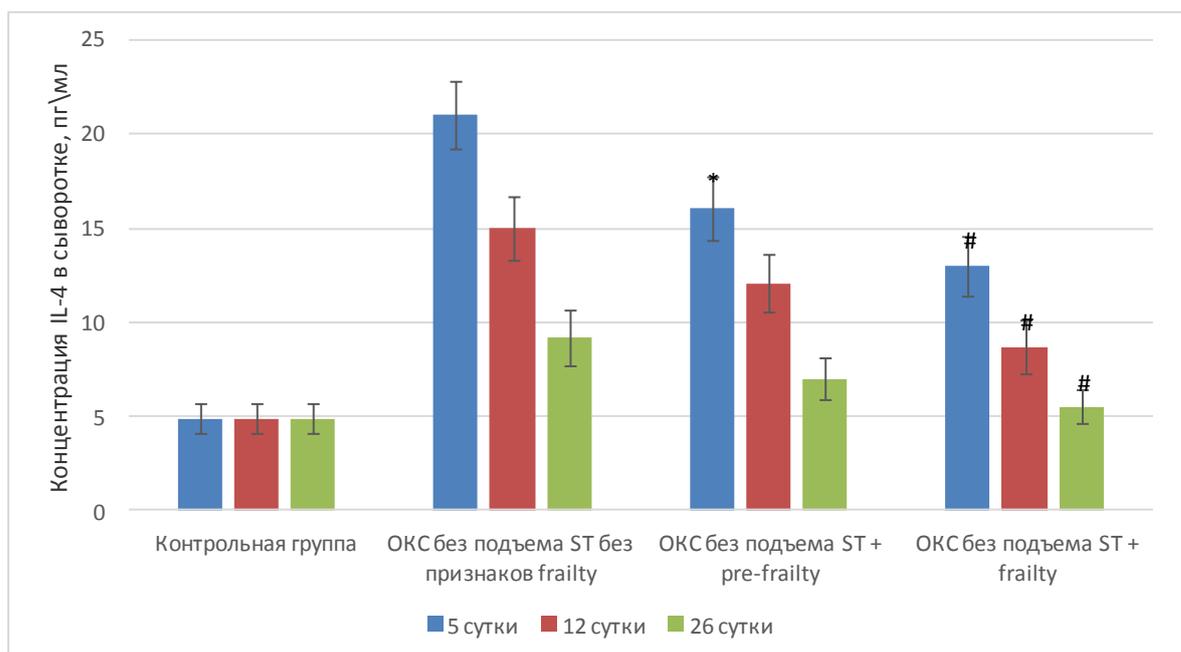
Такая зависимость свидетельствует, по-видимому, о том что наличие синдрома преастении, безусловно, приводит к снижению активности противовоспалительной цитокиновой системы (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST) по сравнению с изолированным течением заболевания, но лишь на 5 сутки от момента начала болевого синдрома. В последующие периоды определение концентрации IL-4 в сыворотке крови не является показательным для определения влияния синдрома pre-frailty на состояние противовоспалительного компонента цитокинового ансамбля организма (Табл. 15).

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-4 на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень в контрольной группе ( $12,7 \pm 1,6$  пг/мл и  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), однако достоверно ниже уровня в сыворотке крови пациентов без признаков старческой астении и с признаками преастении:  $12,7 \pm 1,6$  пг/мл против  $21,0 \pm 1,8$  пг/мл и  $16,1 \pm 1,7$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала

болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $8,7 \pm 1,4$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $5,5 \pm 0,9$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно ниже, чем у пациентов без признаков frailty ( $p < 0,05$ ). В сравнении с группой пациентов с pre-frailty достоверно более низкий уровень IL-4 у пациентов с присоединенным синдромом frailty выявляется только на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $12,1 \pm 1,5$  пг/мл и  $8,7 \pm 1,4$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), на 26 сутки различия можно считать недостоверными ( $7,0 \pm 1,1$  пг/мл и  $5,5 \pm 0,9$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ )).

На 26 сутки с момента начала болевого синдрома определяемый в сыворотке крови уровень IL-4 у пациентов с присоединенным синдромом frailty достигает уровня цитокина в сыворотке крови пациентов контрольной группы:  $5,5 \pm 0,9$  пг/мл и  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty и пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (за исключением случая в группах пациентов с преастенией и астенией на 26 сутки с момента начала болевого синдрома, когда различия в концентрации недостоверны ( $p > 0,05$ )) (Рисунок 3).



$p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Рисунок 3. Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-4 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижается. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС без подъема ST (по признаку уменьшения концентрации IL-4 в сыворотке крови).

#### **4.1.4 Концентрация IL-6 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST**

Одним из признаков развивающегося иммунного воспаления является увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови. Нами установлено, что уровень IL-6 в сыворотке крови существенно зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС без подъема ST по сравнению с группой контроля и зависимость его уровня от степени выраженности старческой астении. Результаты исследования содержания IL-6 в сыворотке крови представлены в Таблице 16.

*Таблица 16*

*Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контроль-ная группа	ОКС без подъема ST без признаков frailty	ОКС без подъема ST + pre-frailty	ОКС без подъема ST + frailty
IL-6, пг/мл	5	6,9±1,1	16,9±1,8	21,1±2,0*	27,4±2,5 <sup>#</sup>
	12		13,0±1,6	16,4±1,7*	21,0±2,0 <sup>#</sup>
	26		9,8±1,4	12,3±1,5*	15,6±1,7 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с контрольной группой;

\* p>0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

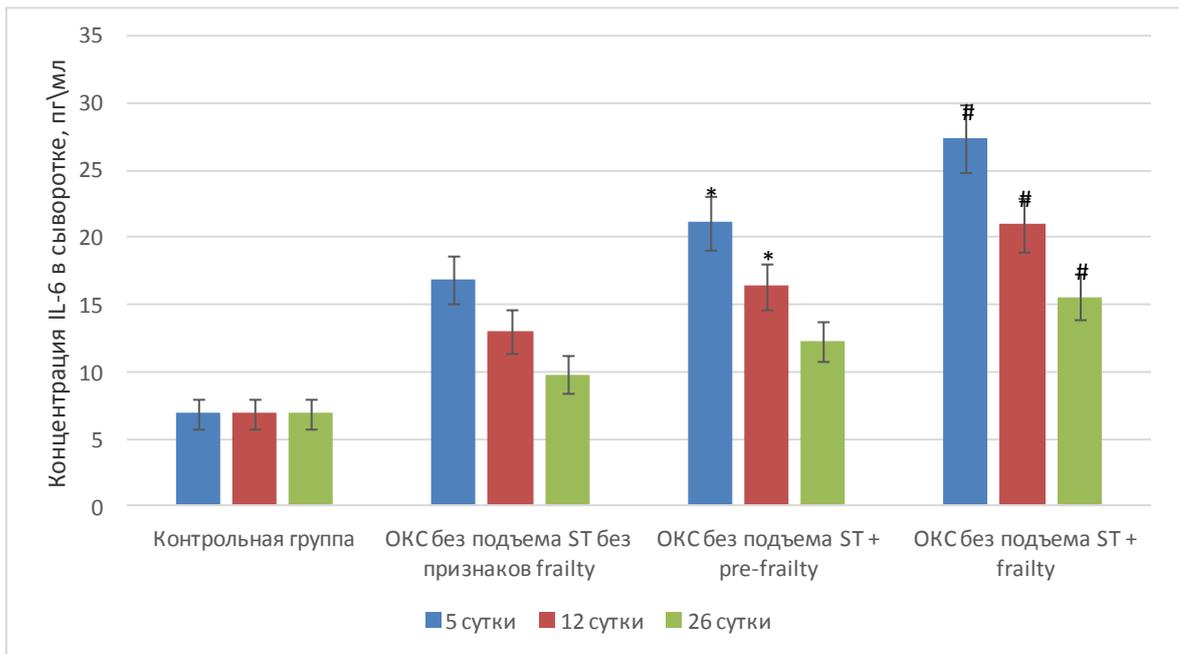
<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 16, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-6 существенно (почти в 2,4 раза) превосходит уровень в контрольной группе: 16,9±1,8 пг/мл и 6,9±1,1 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая комплексная терапия приводит к достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 13,0±1,6 пг/мл и 9,8±1,4 пг/мл соответственно (p<0,05), однако и через почти 4 недели он не возвращается к потенциальной норме для практически здоровых людей этого возраста.

В случае пациентов со старческой преастенией уровень IL-6 достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у

пациентов без признаков астении:  $21,1 \pm 2,0$  пг/мл,  $6,9 \pm 1,1$  пг/мл и  $16,9 \pm 1,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $16,4 \pm 1,7$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $12,3 \pm 1,5$  пг/мл. При этом обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $p < 0,05$ ). Отличия в уровне сигнальной молекулы на 26 сутки по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов без признаков старческой астении недостоверны ( $p > 0,05$ ). Уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с коморбидной старческой преастенией существенно и достоверно превышает уровень в контрольной группе как на 12, так и на 26 сутки от момента начала болевого синдрома:  $16,4 \pm 1,7$  пг/мл,  $12,3 \pm 1,5$  пг/мл против  $6,9 \pm 1,1$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ) (Табл. 16).

В группе пациентов со старческой астенией на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-6 достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении:  $27,4 \pm 2,5$  пг/мл,  $6,9 \pm 1,1$  пг/мл,  $16,9 \pm 1,8$  пг/мл, и  $21,1 \pm 2,0$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $21,0 \pm 2,0$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $15,6 \pm 1,7$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню IL-6 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty, пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 4).



$p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Рисунок 4. Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Уровень исследуемого цитокина в случае пациентов с признаками frailty достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 суток от момента начала болевого синдрома -  $21,0 \pm 2,0$  пг/мл и  $16,4 \pm 1,7$  пг/мл, на 26 суток от момента начала болевого синдрома -  $15,6 \pm 1,7$  пг/мл и  $12,3 \pm 1,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-6 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 и 26 суткам от момента начала болевого синдрома, фактическая концентрация и в эти временные

периоды достоверно превосходит концентрацию у пациентов из контрольной группы.

По своей природе IL-6 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Эта сигнальная молекула синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления.

Высказанная нами гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST находит количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови как провоспалительного IL-6, так и TNF- $\alpha$ . Важным для обсуждения является факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении.

#### **4.1.5. Концентрация IL-10 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС без подъема ST**

Известно, что IL-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется Т-клетками. Его возможно рассматривать в качестве антагониста ряда других цитокинов. IL-10 подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6.

Увеличение концентрации IL-10 в сыворотке крови является дополнительным признаком развивающегося иммунного воспаления и свидетельством активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. Нами установлено, что уровень IL-10 в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС без подъема ST по сравнению с

группой контроля. Результаты исследования содержания IL-10 в сыворотке крови пациентов изучаемых групп представлены в Таблице 17.

Таблица 17

*Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контроль-ная группа	ОКС без подъема ST без признаков frailty	ОКС без подъема ST + pre-frailty	ОКС без подъема ST + frailty
IL-10, пг/мл	5	1,5±0,2	8,0±1,2	5,1±1,0	2,9±0,6 <sup>#</sup>
	12		15,5±1,6	11,1±1,5	7,2±1,2 <sup>#</sup>
	26		6,2±1,1	4,0±0,9	1,9±0,3 <sup>#,*</sup>

p<0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы;

\* p>0,05 по сравнению с контрольной группой;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 17, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-10 достоверно превосходит (более, чем в 5 раз) соответствующий уровень в контрольной группе: 8,0±1,2 пг/мл и 1,5±0,2 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая терапия приводит к прогрессирующему достоверному увеличению этого показателя на 12 сутки до значений 15,5±1,6 пг/мл с последующим достоверным уменьшением к 26 суткам от момента начала болевого синдрома до

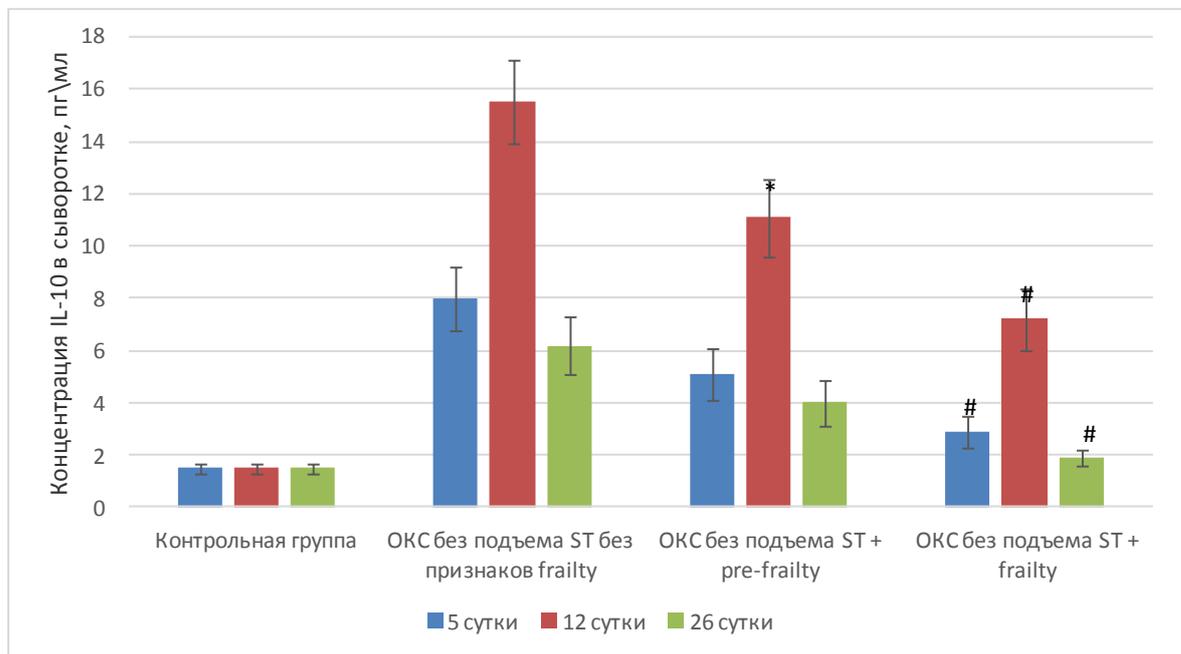
6,2±1,1 пг/мл ( $p<0,05$ ). Нарастание цитокинемии по IL-10, таким образом, имеет отсроченный характер: противовоспалительная цитокиновая система постепенно выходит на максимально возможный уровень активности к 12 суткам с последующим снижением активности к 26 суткам от момента начала болевого синдрома.

Установлено, что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация этого цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов достоверно превышает концентрацию в сыворотке пациентов контрольной группы: 15,5±1,6 пг/мл, 6,2±1,1 пг/мл против 1,5±0,2 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ).

В случае пациентов со старческой преаестенией уровень IL-10 достоверно превышает уровень в контрольной группе как на 5 сутки с момента начала болевого синдрома, так и на 12 и 26 сутки: 5,1±1,0 пг/мл, 11,1±1,5 пг/мл, 4,0±0,9 пг/мл против 1,5±0,2 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). В то же время, преаестения вызывает достоверное снижение концентрации IL-10 в сыворотке по сравнению с изолированным течением ОКС без подъема ST на всех изученных временных стадиях заболевания. Так, на 5 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация IL-10 в сыворотке крови больных с коморбидной старческой преаестенией составляет 5,1±1,0 пг/мл против 8,0±1,2 пг/мл для изолированного течения ОКС без подъема ST соответственно ( $p<0,05$ ). На 12 и 26 сутки с момента начала болевого синдрома уровень рассматриваемой сигнальной молекулы в сыворотке крови у пациентов с преаестенией также достоверно отличается от соответствующего уровня у пациентов без признаков старческой астении: на 12 сутки - 11,1±1,5 пг/мл и 15,5±1,6 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ), на 26 сутки - 4,0±0,9 пг/мл и 6,2±1,1 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ).

Такая зависимость свидетельствует, по-видимому, о том, что наличие синдрома преаестении, безусловно, приводит к снижению активности противовоспалительной цитокиновой системы (если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST) по сравнению с изолированным течением заболевания (Табл. 17).

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-10 на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень в контрольной группе ( $2,9 \pm 0,6$  пг/мл и  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), однако достоверно ниже уровня в сыворотке крови пациентов без признаков старческой астении и с признаками преастении:  $2,9 \pm 0,6$  пг/мл против  $8,0 \pm 1,2$  пг/мл и  $5,1 \pm 1,0$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов повышается до  $7,2 \pm 1,2$  пг/мл, а на 26 сутки - понижается до  $1,9 \pm 0,3$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно ниже, чем у пациентов без признаков frailty ( $p < 0,05$ ). В сравнении с группой пациентов с pre-frailty достоверно более низкий уровень IL-10 у пациентов с присоединенным синдромом frailty выявляется как на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $11,1 \pm 1,5$  пг/мл и  $7,2 \pm 1,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), так и на 26 сутки ( $4,0 \pm 0,9$  пг/мл и  $1,9 \pm 0,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty.

Рисунок 5. Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

На 26 сутки с момента начала болевого синдрома определяемый в сыворотке крови уровень IL-10 у пациентов с присоединенным синдромом frailty достигает уровня цитокина в сыворотке пациентов контрольной группы соответствующего пожилого возраста:  $1,9 \pm 0,3$  пг/мл и  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы (если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 5).

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-10 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижается. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС без подъема ST (по признаку уменьшения концентрации IL-10 в сыворотке крови).

#### ***4.2. Нейрогуморальный статус при ОКС с подъемом ST у пациентов со старческой астенией***

##### **4.2.1 Концентрация TNF- $\alpha$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST**

В ходе исследования установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, который является одним из основных индикаторов иммунного воспаления, существенно зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ )

увеличение этого показателя при ОКС с подъемом ST по сравнению с группой контроля и зависимость его уровня от степени выраженности старческой астении. Результаты исследования содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови представлены в Таблице 18.

Таблица 18

*Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС с подъемом ST без признаков frailty	ОКС с подъемом ST + pre-frailty	ОКС с подъемом ST + frailty
TNF- $\alpha$ , пг/мл	5	68,7 $\pm$ 3,0	258,9 $\pm$ 7,9	310,5 $\pm$ 8,5 <sup>#</sup>	563,1 $\pm$ 10,0 <sup>#</sup>
	12		227,7 $\pm$ 7,0	270,3 $\pm$ 8,1 <sup>#,*</sup>	478,5 $\pm$ 9,2 <sup>#,*</sup>
	26		200,1 $\pm$ 6,9	257,2 $\pm$ 7,9 <sup>#</sup>	462,0 $\pm$ 9,1 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы;

\* p>0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST с соответствующей степенью frailty через 26 дней;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 18, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень TNF- $\alpha$  существенно (почти в 3,8 раза) превосходит уровень в контрольной группе: 258,9 $\pm$ 7,9 пг/мл и 68,7 $\pm$ 3,0 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая

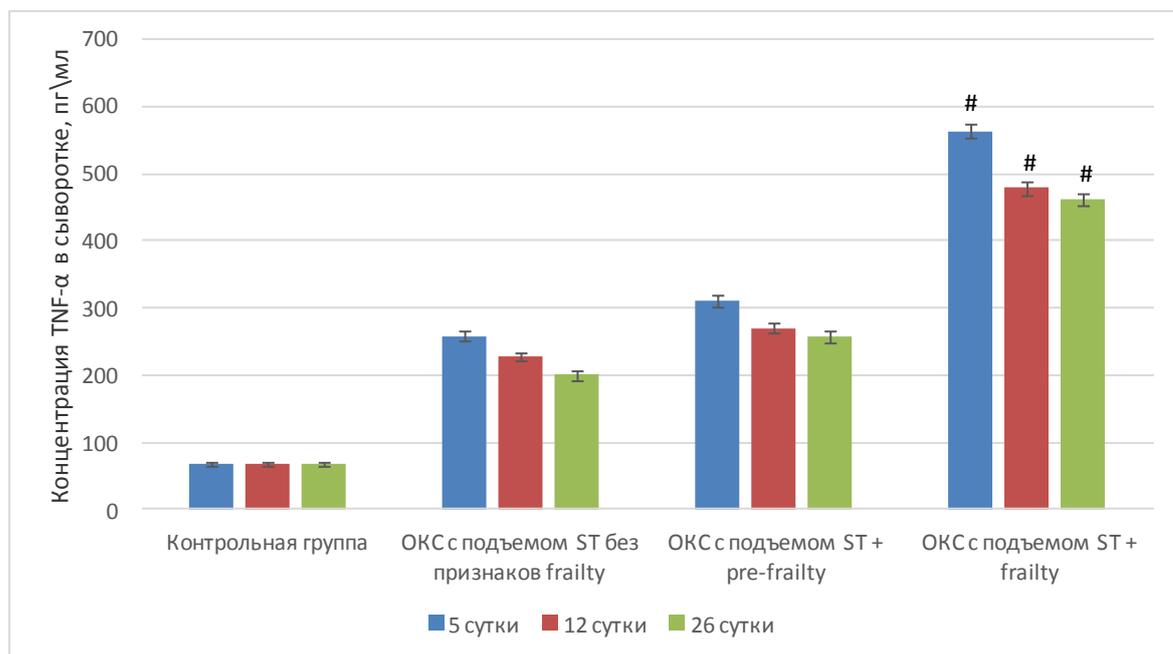
комплексная терапия приводит к достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений  $227,7 \pm 7,0$  пг/мл и  $200,1 \pm 6,9$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), однако и через почти 4 недели он не возвращается к потенциальной норме пациентов контрольной группы.

У пациентов со старческой преастенией уровень TNF- $\alpha$  достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении:  $310,5 \pm 8,5$  пг/мл,  $68,7 \pm 3,0$  пг/мл и  $258,9 \pm 7,9$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $270,3 \pm 8,1$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $257,2 \pm 7,9$  пг/мл. При этом обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и далеки от уровня сигнальной молекулы в сыворотке крови у пациентов контрольной группы.

Одновременно установлено, что снижение концентрации сигнальной молекулы на 26 сутки несущественно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $p > 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня TNF- $\alpha$  на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении, что свидетельствует, по-видимому, о более успешном и динамичном характере восстановления, снижении активности провоспалительной системы у пациентов этой группы, неотягощенных pre-frailty (Табл. 16).

В группе пациентов со старческой астенией уровень TNF- $\alpha$  достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении:  $563,1 \pm 10,0$  пг/мл,  $68,7 \pm 3,0$  пг/мл,  $135,0 \pm 5,5$  пг/мл, и  $310,5 \pm 8,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $478,5 \pm 9,2$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $462,0 \pm 9,1$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню

TNF- $\alpha$  в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty, пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 6).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

<sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty.

Рисунок 6. Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Установлено, что снижение концентрации сигнальной молекулы на 26 сутки недостоверно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома:  $462,0 \pm 9,1$  пг/мл и  $478,5 \pm 9,2$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня TNF- $\alpha$  на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении, но согласуется с характером соответствующих изменений в группе пациентов с преастенией. Однако фактический уровень исследуемого цитокина у пациентов с признаками frailty все равно достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 сутки от момента начала болевого синдрома -  $478,5 \pm 9,2$  пг/мл и  $270,3 \pm 8,1$  пг/мл, на 26 сутки от момента начала болевого синдрома -  $462,0 \pm 9,1$  пг/мл и  $257,2 \pm 7,9$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 суткам от момента начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам является несущественным.

Выявленные закономерности для больных, страдающих ОКС с подъемом ST, полностью коррелируют с закономерностями, обнаруженными при изучении концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST, и дают дополнительный доказательный материал в пользу гипотезы о том, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС (как с подъемом ST, так и без подъема ST).

Следует отметить, что при сохранении общего характера тенденций изменения концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST, в первом случае наблюдаются значительно большие в абсолютных единицах значения уровня цитокина, что свидетельствует, по-видимому, о значительно большей активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом ST.

#### **4.2.2 Концентрация IL-1 $\beta$ в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST**

Увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови - дополнительный признак развивающегося иммунного воспаления. Нами установлено, что уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС с подъемом ST по сравнению с группой

контроля. Результаты исследования содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови представлены в Таблице 19.

Таблица 19

*Зависимость уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС с подъемом ST без признаков frailty	ОКС с подъемом ST + pre-frailty	ОКС с подъемом ST + frailty
IL-1 $\beta$ , пг/мл	5	178,1 $\pm$ 21,0	575,0 $\pm$ 35,2	618,3 $\pm$ 45,8*	775,5 $\pm$ 54,5 <sup>#</sup>
	12		548,4 $\pm$ 35,4	596,4 $\pm$ 45,1*	748,75 $\pm$ 51,2 <sup>#</sup>
	26		496,7 $\pm$ 35,2	525,0 $\pm$ 45,3*	648,5 $\pm$ 47,4 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с контрольной группой;

\* p>0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty.

Как видно из данных Таблицы 19, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-1 $\beta$  достоверно превосходит уровень в контрольной группе: 575,0 $\pm$ 35,2 пг/мл и 178,1 $\pm$ 21,0 пг/мл, соответственно (p<0,05). Последующая комплексная терапия приводит к некоторому уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 548,4 $\pm$ 35,4 пг/мл и 496,7 $\pm$ 35,2 пг/мл соответственно, однако это изменение нельзя считать достоверным (p>0,05). Одновременно следует отметить,

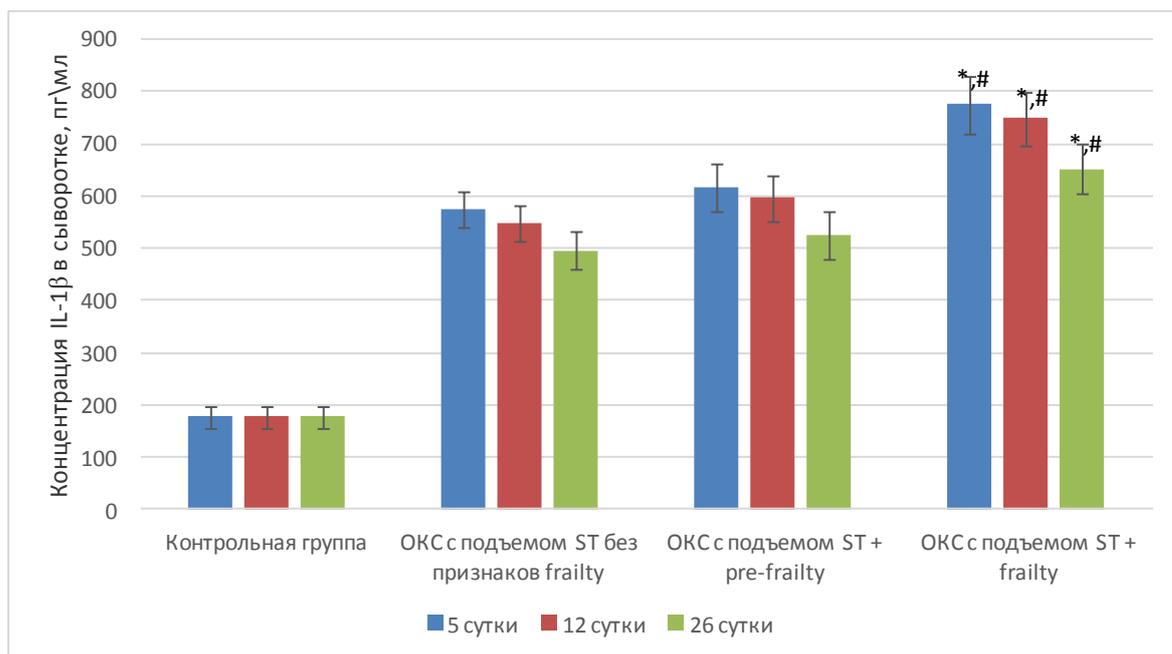
что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов находится в зоне недостоверных отличий по сравнению с концентрацией в сыворотке пациентов контрольной группы ( $p>0,05$ ).

В случае группы пациентов с коморбидной старческой преастенией уровень IL-1 $\beta$  достоверно превосходит уровень в контрольной группе на 5, 12 и 26 сутки с момента начала болевого синдрома:  $618,3\pm 45,8$  пг/мл,  $596,4\pm 45,1$  пг/мл и  $525,0\pm 45,3$  пг/мл против  $178,1\pm 21,0$  пг/мл в контроле соответственно ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что соотношение уровня IL-1 $\beta$  в группе с присоединенной преастенией на 26 сутки достоверно выше соответствующего уровня в контрольной группе для пациентов с ОКС с подъемом ST ( $p<0,05$ ), в то время как для пациентов с ОКС без подъема ST в указанной паре различия недостоверны ( $p>0,05$ ).

Характер снижения концентрации сигнальной молекулы в сыворотке крови пациентов с преастенией на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома несущественно отличается от такового для пациентов без признаков астении ( $p>0,05$ ). Такая зависимость свидетельствует, по-видимому, о том, что уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST не является показательным для дополнительно присоединенного синдрома pre-frailty (Таблица 19).

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-1 $\beta$  на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении:  $775,5\pm 54,5$  пг/мл,  $178,1\pm 21,0$  пг/мл,  $575,0\pm 35,2$  пг/мл, и  $618,3\pm 45,8$  пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $748,75\pm 51,2$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $648,5\pm 47,4$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню

IL-1 $\beta$  в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty, и пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 7).



$p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST + pre-frailty

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty.

Рисунок 7. Зависимость уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Нами обнаружено, что снижение концентрации сигнальной молекулы в случае старческой астении на 26 сутки достоверно по сравнению с концентрацией на 12 сутки от момента начала болевого синдрома:  $648,5 \pm 47,4$  пг/мл и  $748,75$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Такая зависимость явно отличается от характера изменения уровня IL-1 $\beta$  на 12 и 26 сутки для пациентов без признаков старческой астении и пациентов с преастенией. Однако фактический уровень исследуемого цитокина в случае пациентов с признаками frailty все равно достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 сутки от момента начала болевого синдрома -  $748,75 \pm 51,2$  пг/мл и  $596,4 \pm 45,1$  пг/мл, на 26 сутки от момента начала болевого синдрома -  $648,5 \pm 47,4$  пг/мл и  $525,0 \pm 45,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 суткам от момента начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам является несущественным (за исключением группы пациентов с признаками синдрома астении). Можно предположить, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС с подъемом ST (по признаку увеличения концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови). В то же время, преастения не вносит существенный вклад в изменение уровня этой сигнальной молекулы в сыворотке крови больных, страдающих ОКС с подъемом ST.

Одновременно установлено, что, несмотря на общий характер тенденций, изменения концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST, в первом случае наблюдаются значительно большие в абсолютных единицах значения уровня цитокина, что свидетельствует, по-видимому, о значительно большей активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом ST.

#### **4.2.3 Концентрация IL-4 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST**

Изменение концентрации IL-4 в сыворотке крови свидетельствует о соответствующем изменении в активности противовоспалительной цитокиновой системы организма. В результате проведенного исследования нами установлено, что уровень IL-4 в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС с подъемом ST по сравнению с группой контроля. Результаты исследования содержания IL-4 в сыворотке крови представлены в Таблице 20.

*Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС с подъемом ST без признаков frailty	ОКС с подъемом ST + pre-frailty	ОКС с подъемом ST + frailty
IL-4 , пг/мл	5	4,9±0,8	37,9±3,0	29,0±2,5	22,9±1,9 <sup>#</sup>
	12		27,0±2,4	21,7±1,9	15,7±1,8 <sup>#</sup>
	26		16,5±1,7	12,5±1,5	10,0±1,6 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

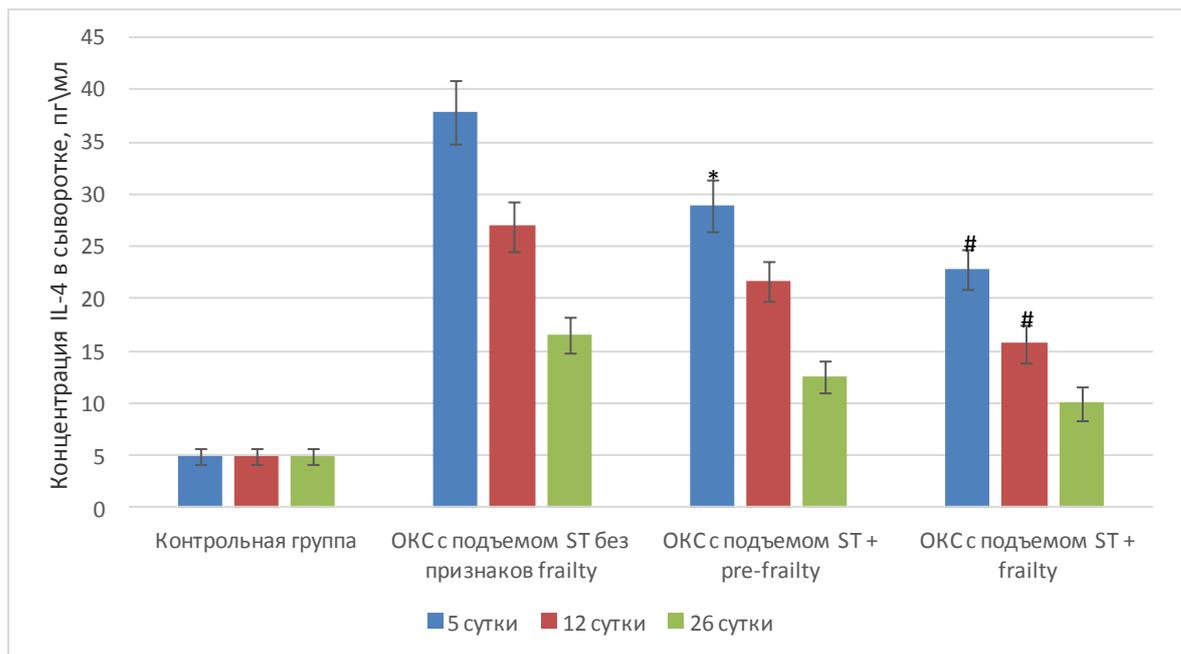
Как видно из данных Таблицы 20, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-4 достоверно превосходит уровень в контрольной группе: 37,9±3,0 пг/мл и 4,9±0,8 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая терапия приводит к прогрессирующему достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 27,0±2,4 пг/мл и 16,5±1,7 пг/мл соответственно, (p<0,05). Наблюдения показывают, что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация этого цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов достоверно превышает концентрацию в сыворотке пациентов

контрольной группы:  $27,0 \pm 2,4$  пг/мл,  $16,5 \pm 1,7$  пг/мл и  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

В случае пациентов со старческой преастенией уровень IL-4 достоверно превышает уровень в контрольной группе как на 5 сутки с момента начала болевого синдрома, так и на 12 и 26 сутки:  $29,0 \pm 2,5$  пг/мл,  $21,7 \pm 1,9$  пг/мл,  $12,5 \pm 1,5$  пг/мл против  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время, преастения вызывает достоверное снижение концентрации IL-4 в сыворотке по сравнению с изолированным течением ОКС с подъемом ST на всех исследованных временных отрезках: на 5 сутки -  $29,0 \pm 2,5$  пг/мл и  $37,9 \pm 3,0$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ); на 12 сутки -  $21,7 \pm 1,9$  пг/мл и  $27,0 \pm 2,4$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), на 26 сутки -  $12,5 \pm 1,5$  пг/мл и  $16,5 \pm 1,7$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что такая закономерность в случае больных ОКС без подъема ST отмечается только на острой стадии заболевания, на 5 сутки от момента начала болевого синдрома. На других этапах развития ОКС без подъема ST в соответствующих сравниваемых парах достоверные отличия не обнаружены.

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-4 на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень в контрольной группе ( $22,9 \pm 1,9$  пг/мл и  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), однако достоверно ниже уровня цитокина в сыворотке крови пациентов без признаков старческой астении и с признаками преастении:  $37,9 \pm 3,0$  пг/мл и  $29,0 \pm 2,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до  $15,7 \pm 1,8$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $10,0 \pm 1,6$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно ниже, чем у пациентов без признаков frailty ( $p < 0,05$ ). В сравнении с группой пациентов с pre-frailty достоверно более низкий уровень IL-4 у пациентов с присоединенным синдромом frailty выявляется только на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $21,7 \pm 1,9$  пг/мл и  $15,7 \pm 1,8$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ )), на 26 сутки различия можно считать недостоверными ( $12,5 \pm 1,5$  пг/мл и  $10,0 \pm 1,6$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ )).

Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty и ( $p < 0,05$ ) (за исключением случая в группах пациентов с преастенией и астенией на 26 сутки с момента начала болевого синдрома, когда различия в концентрации недостоверны ( $p > 0,05$ )) (Рисунок 8).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

Рисунок 8. Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-4 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижается. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности

противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС с подъемом ST (по признаку уменьшения концентрации IL-4 в сыворотке крови).

#### 4.2.4 Концентрация IL-6 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST

В результате исследования нами установлено, что уровень IL-6 в сыворотке крови существенно зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома, и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС с подъемом ST по сравнению с группой контроля и зависимость его уровня от степени выраженности старческой астении. Результаты исследования содержания IL-6 в сыворотке крови представлены в Таблице 21.

Таблица 21

*Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, Сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС с подъемом ST без признаков frailty	ОКС с подъемом ST + pre-frailty	ОКС с подъемом ST + frailty
IL-6, пг/мл	5	6,9±1,1	33,8±2,7	42,1±3,0 <sup>#</sup>	82,2±5,8 <sup>#</sup>
	12		26,0±2,4	32,8±2,6 <sup>#</sup>	62,0±4,0 <sup>#</sup>

	26		19,5±1,9	24,5±2,2	46,8±3,1 <sup>#</sup>
--	----	--	----------	----------	-----------------------

$p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

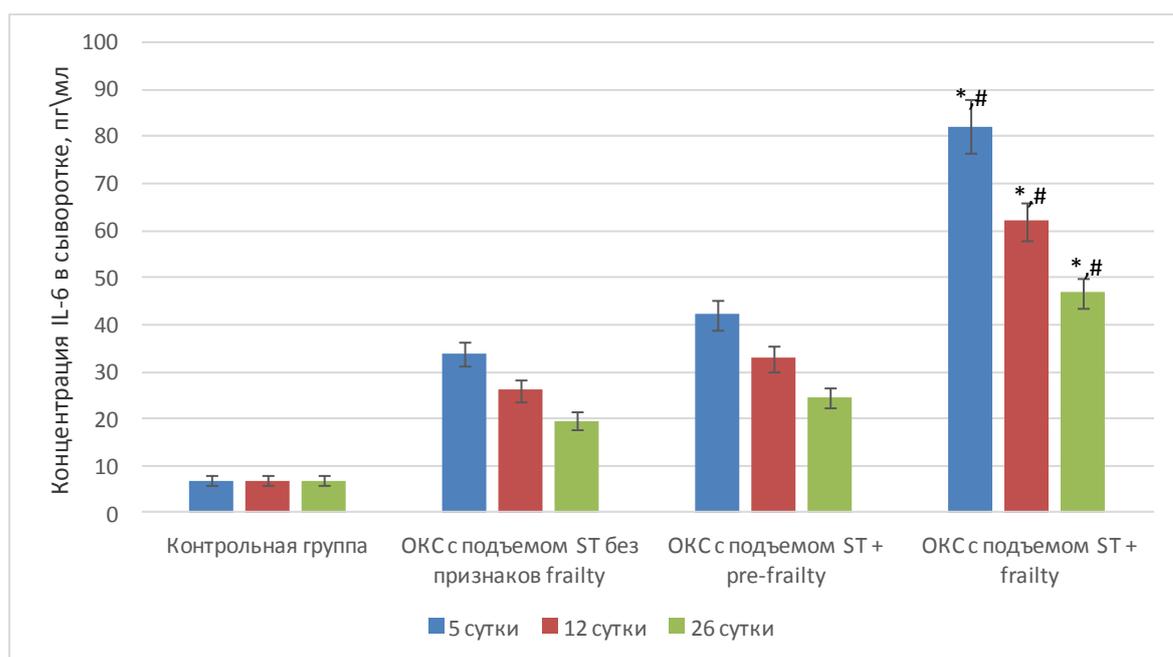
<sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

Как видно из данных Таблицы 21, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-6 существенно (почти в 4,9 раза) превосходит уровень в контрольной группе: 33,8±2,7 пг/мл и 6,9±1,1 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Последующая терапия приводит к достоверному уменьшению величины этого показателя на 12 и 26 сутки до значений 26,0±2,4 пг/мл и 19,5±1,9 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), однако и через почти 4 недели он не возвращается к потенциальной норме пациентов контрольной группы.

В случае пациентов со старческой преастенией уровень IL-6 достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении: 42,1±3,0 пг/мл, 6,9±1,1 пг/мл и 33,8±2,7 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов понижается до 32,8±2,6 пг/мл, а на 26 сутки - до 24,5±2,2 пг/мл. При этом обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома ( $p < 0,05$ ). Уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с коморбидной старческой преастенией существенно и достоверно превышает уровень в контрольной группе как на 12, так и на 26 сутки от момента начала болевого синдрома: 32,8±2,6 пг/мл, 24,5±2,2 пг/мл против 6,9±1,1 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ) (Табл. 21).

В группе пациентов со старческой астенией на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-6 достоверно превосходит уровень как в контрольной группе, так и соответствующий уровень у пациентов без признаков астении и с признаками преастении: 82,2±5,8 пг/мл, 6,9±1,1 пг/мл, 33,8±2,7 пг/мл, и 42,1±3,0 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы

пациентов понижается до  $62,0 \pm 4,0$  пг/мл, а на 26 сутки - до  $46,8 \pm 3,1$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно выше, чем у пациентов без признаков frailty и pre-frailty. Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы (если судить по уровню IL-6 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty, и пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 9).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST + pre-frailty

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

Рисунок 9. Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Уровень исследуемого цитокина в случае пациентов с признаками frailty достоверно превосходит уровень в группе пациентов с pre-frailty: на 12 сутки от момента начала болевого синдрома -  $62,0 \pm 4,0$  пг/мл и  $32,8 \pm 2,6$  пг/мл, на 26 сутки от момента начала болевого синдрома -  $46,8 \pm 3,1$  пг/мл и  $24,5 \pm 2,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-6 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышается и, несмотря на снижение к 12 и 26 суткам от момента начала болевого синдрома, фактическая концентрация и в эти временные периоды достоверно превосходит концентрацию у пациентов из контрольной группы.

Высказанная нами гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST находит количественное подтверждение и при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови провоспалительного IL-6 у больных ОКС с подъемом ST.

Выявленные закономерности для больных, страдающих ОКС с подъемом ST, полностью коррелируют с закономерностями, обнаруженными при изучении концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST.

Однако, при сохранении общего характера тенденций изменения концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST, в первом случае наблюдаются значительно большие (в абсолютных единицах) значения уровня цитокина, что свидетельствует, по-видимому, о значительно большей активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом ST.

#### **4.2.5 Концентрация IL-10 в сыворотке крови у пациентов с различной степенью старческой астении, страдающих ОКС с подъемом ST**

В результате анализа полученных экспериментальных данных нами установлено, что уровень IL-10 в сыворотке крови зависит от времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома и наличия старческой астении. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ) увеличение этого показателя при ОКС с подъемом

ST по сравнению с группой контроля. Результаты исследования содержания IL-10 в сыворотке крови пациентов изучаемых групп представлены в Таблице 22.

Таблица 22

*Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома*

Исследуемый показатель	Время, прошедшее от момента начала болевого синдрома, сутки	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		Контрольная группа	ОКС с подъемом ST без признаков frailty	ОКС с подъемом ST + pre-frailty	ОКС с подъемом ST + frailty
IL-10, пг/мл	5	1,5±0,2	8,8±1,3	6,1±1,0	3,8±0,7 <sup>#</sup>
	12		17,1±1,6	13,3±1,6	9,4±1,3 <sup>#</sup>
	26		6,8±1,1	4,8±0,9	2,5±0,5 <sup>#</sup>

p<0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы;

<sup>#</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

Как видно из данных Таблицы 22, у пациентов без признаков старческой астении уже на 5 сутки от момента начала болевого синдрома уровень IL-10 достоверно превосходит (более, чем в 5,8 раза) соответствующий уровень в контрольной группе: 8,8±1,3 пг/мл и 1,5±0,2 пг/мл соответственно (p<0,05). Последующая терапия приводит к прогрессирующему достоверному увеличению этого показателя на 12 сутки до значений 17,1±1,6 пг/мл с последующим достоверным уменьшением к 26 суткам от момента начала болевого синдрома до 6,8±1,1 пг/мл (p<0,05). Нарастание цитокинемии по IL-10, таким образом, имеет

отсроченный характер: противовоспалительная цитокиновая система постепенно выходит на максимально возможный уровень активности к 12 суткам с последующим снижением активности к 26 суткам от момента начала болевого синдрома.

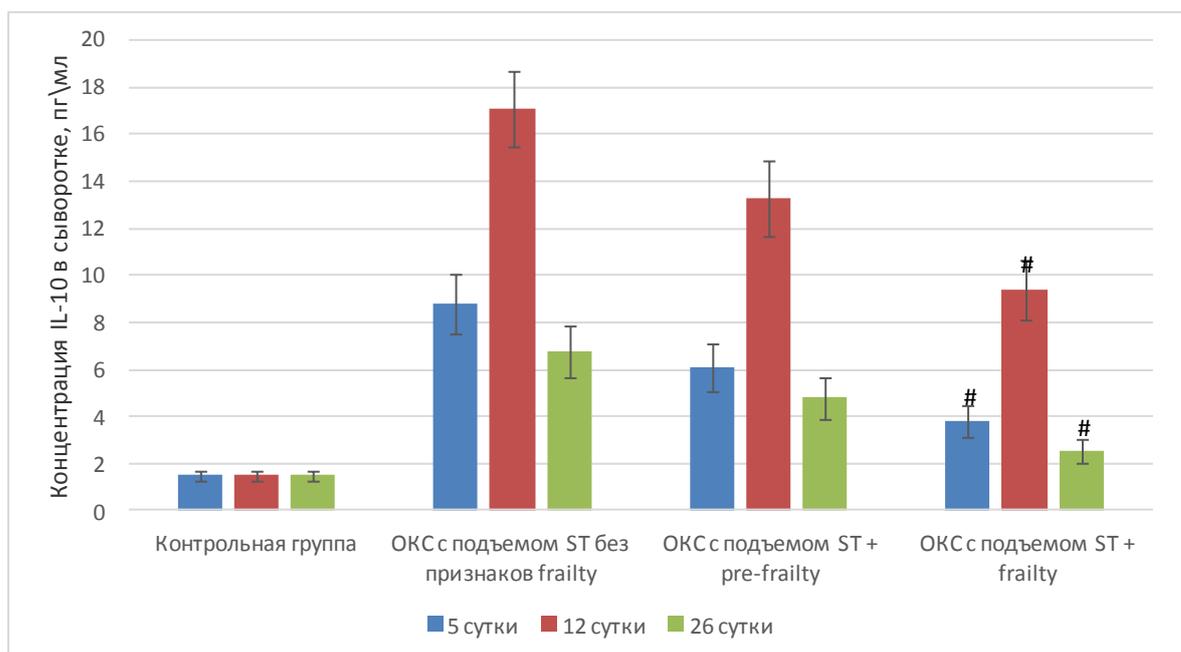
Установлено, что на 12 и 26 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация этого цитокина в сыворотке рассматриваемой группы пациентов достоверно превышает концентрацию в сыворотке пациентов контрольной группы:  $17,1 \pm 1,6$  пг/мл,  $6,8 \pm 1,1$  пг/мл против  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

В случае групп пациентов со старческой преастенией уровень IL-10 в сыворотке крови достоверно превышает соответствующий уровень в сыворотке пациентов контрольной группы как на 5 сутки с момента начала болевого синдрома, так и на 12 и 26 сутки:  $6,1 \pm 1,0$  пг/мл,  $13,3 \pm 1,6$  пг/мл,  $4,8 \pm 0,9$  пг/мл против  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время, преастения вызывает достоверное снижение концентрации IL-10 в сыворотке по сравнению с изолированным течением ОКС с подъемом ST на всех изученных временных стадиях заболевания. Так, на 5 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация IL-10 в сыворотке крови больных с коморбидной старческой преастенией составляет  $6,1 \pm 1,0$  пг/мл против  $8,8 \pm 1,3$  пг/мл для изолированного течения ОКС с подъемом ST соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 и 26 сутки с момента начала болевого синдрома уровень рассматриваемой сигнальной молекулы в сыворотке крови у пациентов с преастенией также достоверно отличается от соответствующего уровня у пациентов без признаков старческой астении: на 12 сутки -  $13,3 \pm 1,6$  пг/мл и  $17,1 \pm 1,6$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), на 26 сутки -  $4,8 \pm 0,9$  пг/мл и  $6,8 \pm 1,1$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Такая зависимость свидетельствует о том, что наличие синдрома преастении приводит к снижению активности противовоспалительной цитокиновой системы (если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST) по сравнению с изолированным течением заболевания (Табл. 22).

В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-10 на 5 сутки от момента начала болевого синдрома достоверно превосходит уровень в контрольной группе ( $3,8 \pm 0,7$  пг/мл и  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ )), однако достоверно ниже уровня цитокина в сыворотке крови пациентов без признаков старческой астении и с признаками преастении:  $3,8 \pm 0,7$  пг/мл против  $8,8 \pm 1,3$  пг/мл и  $6,1 \pm 1,0$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки от момента начала болевого синдрома концентрация цитокина в сыворотке крови у этой группы пациентов повышается до  $9,4 \pm 1,3$  пг/мл, а на 26 сутки - понижается до  $2,5 \pm 0,5$  пг/мл. Обнаруженные уровни цитокина достоверно ниже, чем у пациентов без признаков frailty ( $p < 0,05$ ). В сравнении с группой пациентов с pre-frailty достоверно более низкий уровень IL-10 у пациентов с присоединенным синдромом frailty выявляется как на 12 сутки от момента начала болевого синдрома ( $13,3 \pm 1,6$  пг/мл и  $9,4 \pm 1,3$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ )), так и на 26 сутки ( $4,8 \pm 0,9$  пг/мл и  $2,5 \pm 0,5$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ )).

Фактически, у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы (если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).



$p < 0,05$  по сравнению с пациентами контрольной группы;

<sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом ST без признаков frailty

Рисунок 10. Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

Таким образом, можно полагать, что концентрация IL-10 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижается. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС с подъемом ST (по признаку уменьшения концентрации IL-10 в сыворотке крови).

#### *Заключение к главе 4*

В результате изучения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом (ОКС без подъема ST и ОКС с подъемом ST) нами установлен факт нарастания степени интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов при увеличении степени выраженности коморбидного синдрома старческой астении.

Высказана гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы как у больных ОКС без подъема ST, так и у больных ОКС с подъемом ST, которая нашла количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови провоспалительных TNF- $\alpha$  и IL-6. Установлен факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении.

Достоверно установлено, что концентрация IL-10 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижается. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС с подъемом ST.

Исследован и описан феномен значительно более высокой активности провоспалительной части цитокиновой системы больных ОКС с подъемом ST по сравнению с больными ОКС без подъема ST, который сочетается с обратной зависимостью в отношении подавления активности противовоспалительного звена этой системы.

## **ГЛАВА 5. СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА И АГОНИСТА D2/D3 РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ЛЮДЯМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

### ***5.1. Обоснование сочетанного применения цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом***

Описанные в предыдущих разделах данные позволили сформулировать основную концепцию модели совершенствования оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Она заключается в следующем. Действующая система критериев прогнозирования исходов острого коронарного синдрома в целом является прогрессивной и не рекомендует использовать хронологический возраст как таковой при выборе стратегии лечения, что позволило улучшить его результаты. Вместе с тем, у людей старших возрастных групп сохраняется повышенный риск неблагоприятных исходов. Однако этот риск связан не с выбираемой стратегией лечения по действующим критериям, а с наличием старческой астении, ее прогрессированием вследствие ОКС, а также с повышенным риском развития старческой астении при ОКС у лиц с преастенией. С точки зрения патофизиологических механизмов в основе развития этих закономерностей и взаимосвязей лежит нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в активации провоспалительных цитокинов и инактивации противовоспалительных цитокинов, влекущий за собой по системе нейрогуморальной иерархии патологические сдвиги и в других компонентах нейроиммуноэндокринной системы. Клиническим выражением этого является прогрессирование таких гериатрических синдромов как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция, что определяет и

прогрессирование старческой астении. В связи с этим перспективной нишей совершенствования помощи является использование препаратов, которые будут способствовать блокированию провоспалительной активации, стимулированию противовоспалительных механизмов, митохондриальной цитопротекции и ликвидации ацетилхолин- и дофаминергического дефицита, который связан с противо-/провоспалительным дисбалансом.

К новым подходам в лечении ОКС относят группы препаратов, улучшающих энергетический обмен в клетках сердца. Миокардиальные цитопротекторы – это соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, не влияя на параметры гемодинамики. Мы решили проанализировать возможность применения для решения этих задач препарата из группы средств, улучшающих метаболизм клеток (цитопротекторов), - триметазида и препарата из группы агонистов D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторов - пирибедила. Использование триметазида при ОКС в рекомендации не входит, но в литературе есть работы, которые показывают его эффективность при лечении этой категории пациентов. Миокардиальные цитопротекторы оптимизируют энергетический обмен в миокарде и не оказывают инотропного или хронотропного действия, что является приоритетным при выборе лекарственных средств при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста.

Волгоградские коллеги изучали влияние триметазида на пациентов с ОКС и установили, что триметазидин позволяет снизить проявления ангинозного синдрома и стабилизировать функцию эндотелия, о чем свидетельствовало достоверное снижение фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [Давыдов С. И., и др. 2014].

По данным исследования TRIMPOL-1 (Trimetazidin in Poland, 1998) у 71 пациента с ОКС старше 65 лет прием триметазида в течение 4 недель достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов: снижал частоту приступов стенокардии, потребность в нитроглицерине, увеличивал продолжительность нагрузки ( $p < 0,01$ ); толерантность к физической нагрузке по данным нагрузочной ЭКГ-пробы на тредмиле - время нагрузки до

появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии (на 50 с), время нагрузки до возникновения приступа стенокардии (на 126 с).

В исследовании TRIMER (Trimetazidine in Elderly People) отмечена эффективность комбинации триметазида с традиционной терапией и повышение качества жизни обследуемых на фоне лечения данным препаратом [Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R., 1999].

Антиоксидантное действие триметазида было проверено и в исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) с целью выявления профилактического действия на «синдром реперфузии». По полученным данным было выявлено достоверное благоприятное действие триметазида в профилактике «синдрома реперфузии» (уменьшение распространения зоны инфаркта, снижение частоты фатальных аритмий, купирование сердечной недостаточности) [Fragasso G., Platty P.M., Monti L., 2003, Rosano G.M.C., Vitale C., Sposato B., 2004, Васюк Ю.А., 2008].

По данным проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine), в котором изучалась возможность применения триметазида в качестве дополнительной терапии при проведении первичной ангиопластики у больных с ИМ, подтвердился его выраженный антиишемический эффект и безопасность [Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. LIST Study Group, 2001].

С увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга в виде снижения скорости психомоторных процессов, снижения исполнительных функций, слухоречевой памяти, концентрации внимания [Акимова С.Н., Персашвили Д.Г., 2011, Захаров В.В., 2006]. Пирибедил достоверно улучшает данные когнитивные функции пациентов с ХСН ишемического генеза и может применяться в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных [Акимова Н.С., Мартынович Т.В., 2013]. Он стимулирует дофаминовые рецепторы в ЦНС, преимущественно в ядрах экстрапирамидной системы, увеличивает кровоснабжение тканей мозга,

потребление ими кислорода, улучшает мозговой метаболизм, стимулирует передачу нервных импульсов, повышает электрическую активность нейронов коры (как в период бодрствования, так и в период сна), возбуждает периферические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов и оказывает вазодилатирующее действие.

Проведенное исследование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (Красноярск, 2013) показало, что пирибедил достоверно улучшает когнитивные функции пациентов в послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. На фоне лечения достоверно улучшилась слухоречевая память по показателям теста заучивания десяти слов при непосредственном воспроизведении ( $p = 0,047$ ) (тест Вилкоксона), при общем количестве воспроизведений в пяти попытках ( $p = 0,001$ ) (тест Вилкоксона) [Петрова М.М, Прокопенко С.В.,2015].

Однако данных о влиянии триметазидина и пирибедила на больных с ОКС пожилого и старческого возраста весьма мало, они не входят в стандарты лечения таких пациентов. В связи с этим в рамках нашего исследования мы приняли решение изучить эффективность этих препаратов у пациентов с ОКС.

Методами виртуальной хемогеномики с использованием компьютерного прогнозирования биологической активности химических соединений мы провели прогнозирование возможных плейотропных эффектов сочетанного применения триметазидина и пирибедила. Исследование проводилось методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), который базируется на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью (General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR)). Проведен скрининг плейотропных эффектов триметазидина и пирибедила. Данные, полученные при скрининге, представлены на рис. 11 и 12 как оценка вероятности наличия ( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) активности, имеющие значения от 0 до 1. В качестве потенциально биологически активных агентов выбраны только те вещества, у которых  $P_a$  больше 0,5 и значительно превосходит  $P_i$  ( $P_i < 0,03$ ).

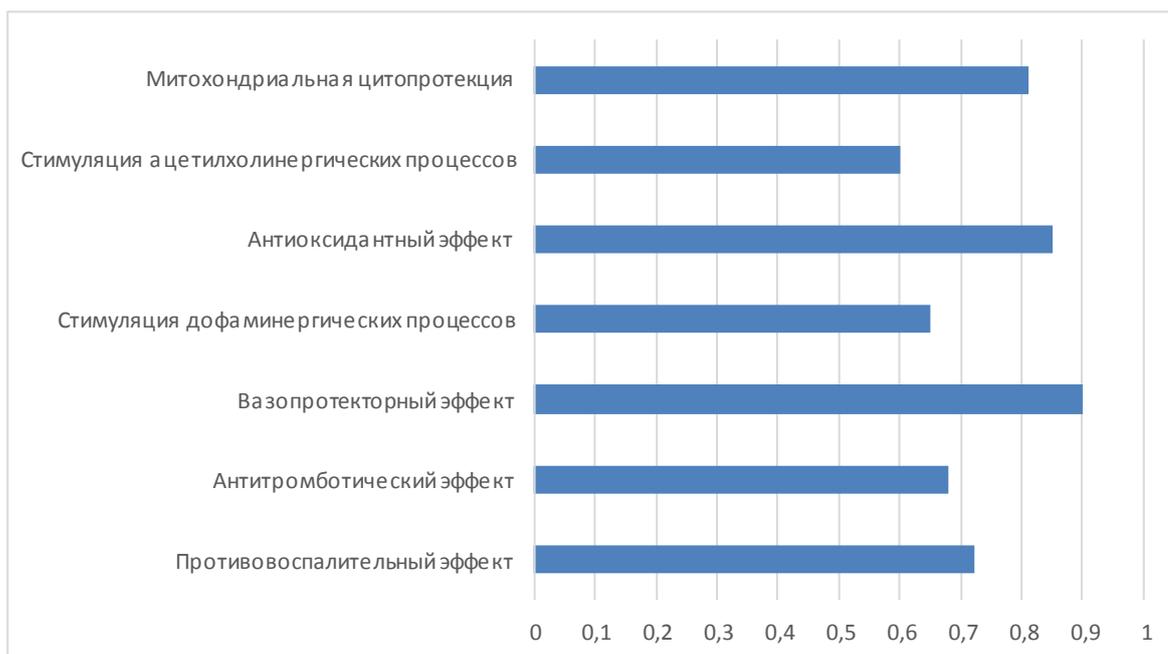


Рисунок 11. Избранные виды потенциальной биологической активности триметазидина ( $P_a$ ).

Наиболее важными плейотропными эффектами триметазидина явились следующие: митохондриальная цитопротекция, стимуляция ацетилхолинергических препаратов, антиоксидантный эффект, стимуляция дофаминергических процессов, вазопротекторные, антитромботический и противовоспалительный эффекты.

Наиболее важными плейотропными эффектами пирибедила явились следующие: антиоксидантный, вазопротекторный эффекты, антагонизм IL-6 и вазопротекция.

Полученные в результате компьютерного расчета данные о биологической активности триметазидина и пирибедила позволяют с высокой степенью вероятности предсказать синергизм их плейотропного действия в отношении нормализации нейроиммуноэндокринных взаимоотношений. Особое значение следует придать предсказанному плейотропному эффекту пирибедила активировать противовоспалительный статус (вероятность наличия активности составила  $P_a = 0,702$ ), а также плейотропному эффекту триметазидина способствовать нормализации дофаминергического ( $P_a = 0,665$ ) и

ацетилхолинергического ( $P_a = 0,601$ ) баланса.

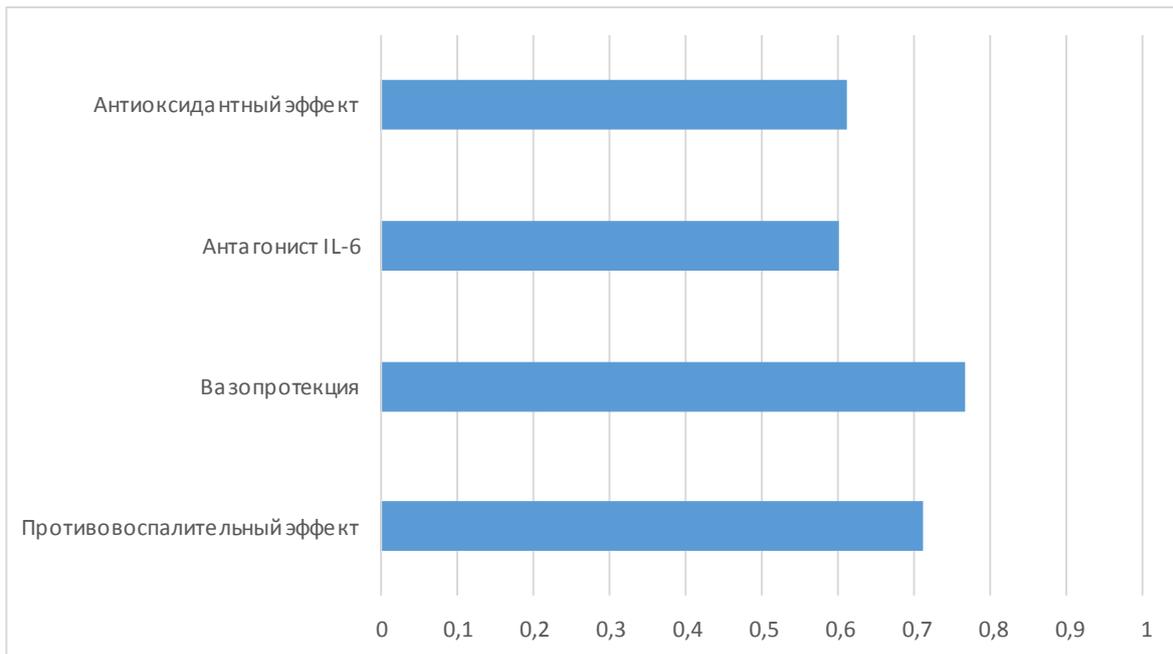


Рисунок 12. Избранные виды потенциальной биологической активности пирибедила ( $P_a$ ).

Таким образом, в результате компьютерного прогноза методами компьютерной хемогеномики мы получили обоснование для использования сочетанного назначения триметазидина и пирибедила в профилактике прогрессирования старческой астении и ее клинических последствий путем протективного воздействия на имеющийся нейрогуморальный дисбаланс.

### ***5.2. Результаты апробации сочетанного применения цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом***

В рамках нашего исследования мы сделали заключение, что синдром старческой астении усугубляет течение развития острого коронарного синдрома и повышает риск развития неблагоприятных исходов и осложнений. В связи с этим мы приняли решение опробовать сочетанное применение цитопротекторов у пациентов с ОКС старших возрастных групп.

Лекарственные препараты, используемые в исследовании с указанием регистрационных номеров государственного реестра (РЛС РФ):

Триметазидин С01ЕВ15 (АТХ); «Предуктал МВ» код EAN: 4607159860361 № П N013215/01, 2010-12-29 Сервье ЗАО (Россия)

Пирибедил N04BC08 (АТХ) ; «Проноран» – таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой код EAN: 4601815000139 № П N015516/01, 2008-12-25 Les Laboratoires Servier (Франция).

В основе этой модели лежала модификация лечебных стратегий путем включения в дополнение к стандартным лечебным стратегиям приема триметазида на протяжении первого, второго и третьего месяца от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут + приема пирибедила на протяжении второго и третьего месяца от возникновения инцидента в дозе 50 мг/сут при наличии преастении и в дозе 100 мг/сут при наличии старческой астении, дозировки были избраны в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по применению.

В результате применения сочетанной модели оптимизации помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом произошло достоверное изменение структуры старческой астении через 1 и 6 месяцев за счет снижения доли пациентов, у которых преастения перешла в старческую астению на 5,0% и 7,0% соответственно, а также за счет снижения доли пациентов, у которых старческая астения легких степеней перешла в более тяжелые формы легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую (на 21,6% и 18,9% соответственно) (Таблица 23).

Таблица 23

*Старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (доля пациентов с определенным состоянием здоровья, %)*

Состояние пациентов	В момент развития ОКС	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
---------------------	-----------------------	---------------	-----------------

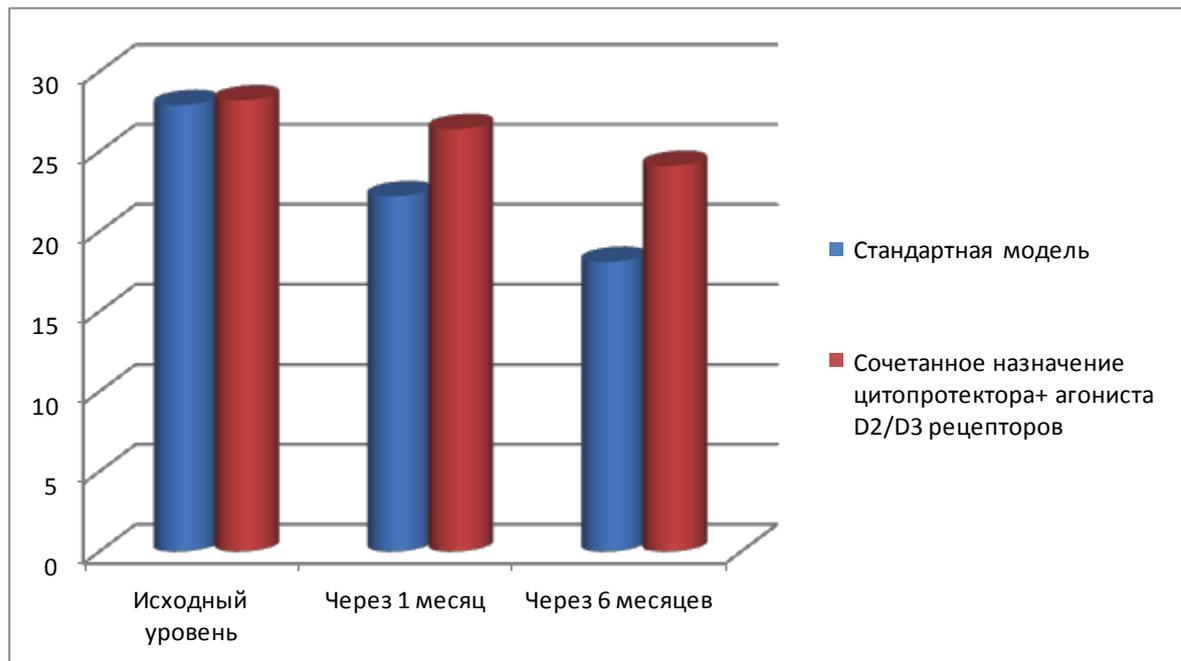
по индексу старческой астении	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила
Хорошее здоровье	22,5	21,6	23,9	23,9	21,6	21,6
Преастения	23,9	24,8	10,9	15,9*	13,2	20,2*
Легкая астения	32,8	30,6	27,8	30,5	25,4	25,4
Умеренная астения	18,7	20,8	27,5	24,9	25,2	20,2*
Выраженная астения	2,1	2,2	9,9	4,7*	15,1	4,1*
Всего	100	100	100	100	100	100

\* $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью

Такое изменение распределения стало возможным благодаря обеспечению более стабильного гериатрического статуса по показателям саркопении, мальнутриции и когнитивных расстройств у пациентов, которых вели согласно модели дополнительного применения триметазида и пирибедила оказания помощи по сравнению со стандартной моделью.

Так, в динамике наблюдения при изначально сходной степени выраженности саркопении в группах пациентов, проведенных по модели дополнительного применения триметазида и пирибедила и по стандартной модели, через 1 и 6 месяцев были получены достоверные различия. Через 1 месяц степень выраженности саркопении у пациентов, проведенных с использованием

модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила, составила  $26,4 \pm 1,1$  баллов против  $22,2 \pm 1,4$  у пациентов, проведенных с использованием стандартной модели ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев -  $24,1 \pm 0,9$  и  $18,1 \pm 1,3$  баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 14).



\* $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью; # $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; ° $p < 0,05$  по сравнению с показателем через 1 мес. от начала наблюдения.

Рисунок 13. Саркопения у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (баллы)

В отношении синдрома мальнутриции были получены следующие данные. Так, в динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности мальнутриции в группах пациентов, проведенных по модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила и применения стандартной терапии, через 1 и 6 месяцев были получены достоверные различия. Через 1 месяц степень выраженности мальнутриции у пациентов, проведенных с использованием модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила, составила  $22,4 \pm 0,5$  баллов против  $19,1 \pm 0,4$  у пациентов, проведенных с использованием стандартной модели ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев -  $21,9 \pm 0,6$  и  $14,7 \pm 1,4$  баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ) (Табл. 24).

Таблица 24

*Мальнутриция у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (баллы)*

Период наблюдения	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазидина и пирибедила
Исходный уровень	25,4 $\pm$ 1,6	26,0 $\pm$ 1,1
Через 1 мес.	19,1 $\pm$ 0,4 <sup>#</sup>	22,4 $\pm$ 0,5* <sup>#</sup>
Через 6 мес.	14,7 $\pm$ 1,4 <sup>#,o</sup>	21,9 $\pm$ 0,6* <sup>#</sup>

\* $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью; <sup>#</sup> $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; <sup>o</sup> $p < 0,05$  - через 1 мес. от начала наблюдения.

Оценку когнитивных расстройств мы проводили спустя 6 месяцев и 1 год, в связи с тем, что проноран мы назначали со 2-го месяца от возникновения ОКС. При оценке уровня когнитивных расстройств были получены следующие данные. Так, в динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности когнитивных расстройств в группах пациентов, проведенных по модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила и модели применения стандартной терапии, через 6 месяцев и 1 год были получены достоверные различия. Через 6 месяцев степень выраженности когнитивных расстройств у пациентов, проведенных с использованием модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила, составила 22,2 $\pm$ 1,4 баллов против 17,2 $\pm$ 1,0 у пациентов, проведенных с использованием стандартной модели ( $p < 0,05$ ), через 1 год - 19,8 $\pm$ 0,6 и 12,3 $\pm$ 1,6 баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 25).

Таблица 25

*Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (баллы)*

Период наблюдения	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазидина и пирибедила
-------------------	---------------------------------------	--

Исходный уровень	23,2±1,1	23,9±0,8
Через 6 мес.	17,2±1,0 <sup>#</sup>	22,2±1,4*
Через 1 год	12,3±1,6 <sup>#,о</sup>	19,8±0,6* <sup>#</sup>

\* $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью; <sup>#</sup> $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; <sup>о</sup> $p < 0,05$  - через 1 мес. от начала наблюдения.

Полученные клинические данные коррелировали с уровнем нейрогуморального дисбаланса. При изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний среди наиболее известных провоспалительных цитокинов особое внимание уделяется  $\alpha$ -фактору некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), исходя из его ключевой роли в развитии иммунного воспаления. Так, многие звенья сложного механизма взаимодействия эндотелия и лейкоцитов находятся под контролем именно TNF- $\alpha$ . Показано, что TNF- $\alpha$  регулирует процессы адгезии и экстравазации лейкоцитов, увеличивая экспрессию адгезионных молекул, и контролирует выработку такого хемокина, как интерлейкин (ИЛ) 8, который является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и других. Так, между риском развития ОКС и коронарной смертью при годовичном наблюдении выявлена прямая корреляция с уровнем TNF- $\alpha$  и ИЛ-6.

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о прогностическом значении уровня TNF- $\alpha$  и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных ОКС, поэтому для оценки нейроэндокринного ремоделирования после применения сочетанных цитопротекторов, мы выбрали показатели фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина – 6, как наиболее чувствительных и наглядных провоспалительных цитокинов.

У пациентов, которые были проведены с использованием модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила, степень нейрогуморального дисбаланса была выражена меньше, что подтверждается более благоприятным профилем динамики показателей TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови в первые недели от начала острого коронарного синдрома (Табл. 26). При этом у пациентов при ведении согласно модели дополнительного применения триметазидина и пирибедила через три недели от начала острого коронарного

синдрома происходила нормализация нейрогуморального статуса, чего не наблюдалось при ведении пациентов по стандартной модели.

Таблица 26

*Нейроиммуноэндокринный статус у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом*

Период наблюдения	Показатель			
	TNF-а		IL-6	
	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительно применения триметазида и пирибедила	Модель стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила
Исходный уровень	442,1±4,3	431,3±5,6	6,2±0,4	5,9±0,7
Через 5 сут.	612,4±6,5 <sup>#</sup>	623,3±5,8 <sup>#</sup>	6,9±0,3	7,2±1,0
Через 12 сут.	588,4±5,2 <sup>#,&lt;</sup>	501,4±4,9 <sup>*,#,&lt;</sup>	14,8±1,1 <sup>#</sup>	10,2±0,6 <sup>*,#</sup>
Через 26 сут.	502,6±4,8 <sup>#,&lt;</sup>	443,2±4,5 <sup>*,0,&lt;</sup>	11,2±1,6 <sup>#</sup>	6,1±1,1 <sup>*,0</sup>

\* $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью; <sup>#</sup> $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; <sup><</sup> $p < 0,05$  сравнению с показателем в период через 5 сут. от начала наблюдения; <sup>0</sup> $p < 0,05$  по сравнению с показателем в период через 12 сут. от начала наблюдения.

Мы просчитали показатель летальности по отношению пациентов с летальным исходом и выживших пациентов с ОКС, затем был применен статистический показатель отношение шансов (ОШ, "odds ratio") из расчета 95% доверительного интервала [Cornfield, J. A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix // Journal of the National Cancer Institute, 1951. - N.11. - P.1269–1275] через 1 год после сочетанного применения цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов, и сравнили с группой пациентов, которые проходили лечение по стандартной методике.

В результате дополнения стандартных лечебных стратегий методами медикаментозной нормализации нейрогуморального дисбаланса и, соответственно, профилактики прогрессирования старческой астении, удалось снизить показатель летальности при долгосрочном прогнозировании в пожилом возрасте с 4,95 до 3,02, а в старческом возрасте – с 15,7 до 9,6 (Табл. 27).

Таблица 27

*Исходы острого коронарного синдрома при использовании возраст-ориентированной модели оптимизации (показатель летальности)*

Возрастная группа	Скорректированное ОШ (95% ДИ) при модели применения стандартной терапии	Скорректированное ОШ (95% ДИ) при модели дополнительного применения триметазида и пирибедила
60-74, СА+	4,95 (от 3,01 до 7,55)	3,02 (от 2,12 до 4,15)*
75-89, СА+	15,7 (от 7,66 до 24,59)	10,6 (от 5,14 до 14,23)*

\*  $p < 0,05$  по сравнению со стандартной моделью

### **Заключение к главе 5**

Целесообразно к стандартной терапии сочетанное применение метаболических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов для оптимизации помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, что позволяет в итоге достоверно изменить структуру старческой астении. Через 1 и 6 месяцев за счет снижения доли пациентов, у которых преастения переходит в старческую астению на 5,0% и 7,0% соответственно, а доля пациентов, у которых старческая астения легких степеней переходит в более тяжелые формы легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую снижается на 21,6% и 18,9% соответственно. Так, прогностический референтный показатель летальности при долгосрочном прогнозировании в пожилом возрасте снижается с 4,95 до 3,02, а в старческом возрасте – с 15,7 до 9,6.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная кардиология располагает обширным арсеналом вмешательств, которые с позиций доказательной медицины демонстрируют свою эффективность при остром коронарном синдроме. Эффективные алгоритмы тактики диагностики и лечения изложены в соответствующих клинических рекомендациях, выпускаемых и регулярно обновляемых международными и национальными профессиональными сообществами. Результаты нашего исследования не отличаются по исходам от средних данных европейских исследований, так как мы придерживались тактики в лечении последних международных и национальных рекомендаций.

Однако современное научно-исследовательское общество всё же находится в поиске новых биомаркеров для более точной стратификации риска у больных старших возрастных групп. В связи с этим мы изучили влияние синдрома старческой астении на течение и прогрессирование ОКС, а также оценили риски развития неблагоприятных исходов.

### *6.1. Стратификация рисков при ОКС у пациентов старших возрастных групп*

Наиболее эффективной формой лечения ОКС в настоящее время принята инвазивная реваскуляризация терапия. Вместе с тем, в связи с повышением доступности таких операций возрастает актуальность вопросов отбора больных, обоснованности хирургического вмешательства и приверженности врачей к следованию международным рекомендациям по реваскуляризации миокарда. Особую группу в этих вопросах составляют пациенты пожилого и старческого возраста.

Из полученных нами данных важно выделить, что возрастной фактор имеет самостоятельное значение в формировании прогноза исходов острого коронарного синдрома только в старческом возрасте, в пожилом возрасте возрастной фактор имеет свое значение только при наличии синдрома старческой астении. При этом синдром старческой астении является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте.

При анализе клинических ситуаций и данных литературы предсказуемо выявлено, что пациенты со старческой астенией ограничены в переносимости физических нагрузок ( $p < 0.001$ ) и имеют более низкое качество жизни ( $p < 0.001$ ), отягощены в отношении сопутствующих заболеваний ( $p < 0,05$ ). В многочисленных работах изучается связь синдрома старческой астении с исходами кардиохирургических вмешательств. Однако наиболее интересным представляется корреляция проявлений астении с данными коронарографии. Выявлено, что даже после исключения из анализа роли возраста и пола у пациентов, страдающих старческой астенией, чаще встречается поражение ствола левой коронарной артерии или многососудистое поражение коронарных артерий ( $p < 0,05$ ). Приведенные данные как нельзя лучше свидетельствуют об особой роли старческой астении в развитии атеросклероза в популяции пациентов старше 65 лет. Работ по изучению старческой астении при ОКС крайне мало. В рекомендациях по ведению ИМ у пожилых отдельно говорится о необходимости новых работ, изучающих влияние старческой астении на достижение целей проводимого лечения и выживаемости таких пациентов.

В ходе нашего исследования был оценен гериатрический статус пациентов с ОКС. В ходе проведенного нами исследования было доказано, что с высоким риском неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме достоверно коррелируют следующие гериатрические синдромы, ассоциированные со старческой астенией: саркопения ( $r = +0,812$ ,  $p < 0,05$ ), когнитивный дефицит ( $r = +0,902$ ,  $p < 0,03$ ), мальнутриция ( $r = +0,866$ ,  $p < 0,01$ ). Данные состояния были значимы в равной степени как в пожилом, так и в старческом возрасте, однако

выявляют свою значимость именно в связи с наличием старческой астении, а не в связи с возрастом.

Применяемые в настоящее время подходы к тактике лечения и прогнозированию исходов острого коронарного синдрома в целом являются прогрессивными и не рекомендуют использовать хронологический возраст как таковой при выборе стратегии терапии, что считается весьма перспективным в лечении данной патологии. Вместе с тем, у людей старших возрастных групп сохраняется повышенный риск неблагоприятных исходов. Однако этот риск связан не с выбираемой по действующим критериям стратегией лечения, а с наличием синдрома старческой астении, ее прогрессированием вследствие острого коронарного синдрома, а также с повышенным риском развития синдрома старческой астении при остром коронарном синдроме у лиц с синдромом преастении. Наиболее значимыми компонентами синдрома старческой астении, вносящими неблагоприятный вклад в исходы, являются синдромы саркопении, когнитивного дефицита и мальнутриции.

Стоит отметить, что влияние острого коронарного синдрома на гериатрический статус пациентов старших возрастных групп, а именно формирование и прогрессирование синдрома старческой астении, значимо для разработки тактики терапии, а оценка взаимовлияния этих и коморбидных патологий имеет ценность не только с точки зрения оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий, но и с точки зрения дальнейшего кратко- и долгосрочного прогноза, что требует дополнительного исследования данного вопроса.

Мы провели анализ влияния синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения – консервативной или инвазивной (экстренной, ранней, поздней). При анализе каждой из стратегий многофакторный анализ показал, что внутри каждой из стратегий пациенты с благоприятным исходом отличались от пациентов с неблагоприятным исходом по критерию «отсутствие старческой астении» ( $r=+0,835$ ,  $p<0,03$ ).

Следует отметить, что полученные данные также свидетельствовали и о том, что в формировании степени рисков исходов острого коронарного синдрома

важное значение имело не только отсутствие старческой астении в момент возникновения ОКС, но и отсутствие ее прогрессирования.

## ***6.2. Сигнальные молекулы нейрогуморального статуса как современные биомаркеры развития рисков при ОКС***

Известно, что сам процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, при старении также происходит снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности. Формирование процессов старения происходит при активном участии оксидантных и провоспалительных процессов, интенсивность которых увеличивается по мере формирования синдрома старческой астении, характерного для пациентов старших возрастных групп и повышающего риски развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно в группе пациентов с острым коронарным синдромом, наиболее грозной формой ИБС.

Важным представляется изучение феномена старческой астении (frailty) для отражения истинного биологического возраста и состояния пациентов пожилого и старческого возраста. Синдром старческой астении явление весьма частое у пациентов кардиологических отделений, что усугубляет течение основных заболеваний. Развитие у пациентов старшей возрастной группы синдрома старческой астении влияет на оксидантный и нейроиммунноэндокринный статус, а именно формирование синдрома старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейроиммуновоспалительных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем, то есть удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении.

Что касается изменений нейрогуморального провоспалительного и оксидативного статуса при развитии ОКС, то по этому вопросу ведется много исследований. Растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы (sICAM-1) и интерлейкин-6 требуют детального изучения для выяснения патогенеза

ишемической болезни сердца. Повышенные уровни натрийуретического пептида и интерлейкина-6 являются маркерами коротко- и долгосрочного прогноза смерти. Установлено, что нарушение баланса цитокинов, в основном, про- и противовоспалительного ряда, таких как интерлейкины IL-6 и IL-10, играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки. Результаты исследований указывают на гиперэкспрессию их при ОКС. Уровень IL-6 и IL-10 в крови может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки выраженности системной воспалительной реакции при ишемической болезни сердца.

Известно, что С-реактивный белок и системная воспалительная реакция вызывают снижение когнитивных способностей. В 2016 году в США была установлена связь между развитием этих реакций после ОКС и повреждением аксонов центральной нервной системы, которое выявлялось по увеличению белка тау-протеина в сыворотке крови, что является перспективным для изучения влияния ноотропных препаратов на состояние больных с ОКС.

В 2015 году в США было проведено исследование по оценке роли маркера старения p16 INK4a в прогнозировании продолжительности пребывания в стационаре после ОКС. Было выявлено, что маркер старения p16 INK4a значительно связан с хронологическим возрастом (увеличение на 0,06 за каждый год увеличения возраста) и уровнем интерлейкина-6 (увеличение на 0,09 для каждого Пг/мл), что требует его дальнейшего изучения в качестве предиктора развития неблагоприятных исходов [Ramlawi B, Rudolph J, Mieno S., 2009].

В Германии ведутся работы по оценке 1,25-Дигидроксивитамина D и других биохимических параметров минерального обмена (кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина D и паратиреоидного гормона), различных воспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и 8), а также различных иммунологических показателей (CD4 и CD8 клеток, моноцитов и HLA-DR) для определения рисков. В рамках этих исследований уже имеются первые результаты, а именно недостаток витамина D и других биохимических маркеров

значительно ниже у пожилых пациентов, нежели у пациентов среднего возраста, также более выражен воспалительный статус у пациентов старших возрастных групп, что приводит к воспалительным процессам [Rothenburger M, Tjan T, Schneider M, 2013].

Статинотерапия при отсутствии противопоказаний рекомендуется всем пациентам, у которых развилось ОКС. В Китае изучается эффект статинотерапии (улинастатина) на воспалительный статус после инвазивной терапии ОКС (концентрация ФНО-Альфа, IL-6, IL-10), где было доказано, что послеоперационные осложнения, такие как воспаление легких, почек и нарушения в центральной нервной системе в группе, принимающих статинотерапию, возникали значительно реже, чем в группе, не принимающих статинотерапию. Также было показано, что статинотерапия снижает системную воспалительную реакцию и концентрацию маркеров повреждения миокарда. Однако все эти данные вызывают вопросы и требуют дальнейшего исследования, учитывая принципы гериатрических подходов в отношении статинов.

В ходе нашего исследования были выявлены наиболее значимые закономерности нейрогуморального ремоделирования у пациентов с ОКС и синдромом старческой астении. При исследовании нейрогуморального статуса при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST обращает на себя внимание, что у пациентов из группы с явными признаками синдрома старческой астении был выявлен достоверно наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы по сравнению с пациентами из группы без признаков старческой астении и преастении, и у пациентов контрольной группы. Следовательно, можно сделать вывод, что синдром старческой астении являлся провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST по показателю TNF- $\alpha$ . В случае нарастания степени выраженности старческой астении у больных с ОКС с подъёмом ST уровень этой сигнальной молекулы также достоверно повышался и, несмотря на снижение к 12 суткам от начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам являлось несущественным. Выявленные закономерности для больных, страдающих ОКС с

подъемом ST, полностью коррелировали с закономерностями, обнаруженными при изучении концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST, и дали дополнительный доказательный материал в пользу гипотезы о том, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС (как с подъемом ST, так и без подъема ST). Однако, при сохранении общего характера тенденций изменения концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST, в первом случае наблюдались значительно большие в абсолютных единицах значения уровня цитокина, что свидетельствует о значительно большей активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом ST.

Изменения уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных, страдающих ОКС без подъема ST и с подъемом ST, также может служить индикатором воспалительного процесса. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы у пациентов с ОКС с подъёмом ST достоверно повышался и, несмотря на снижение к 12 суткам от начала болевого синдрома, дальнейшее снижение к 26 суткам являлось несущественным (за исключением группы пациентов с признаками синдрома астении). Можно предположить, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС с подъемом ST по признаку увеличения концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови. В то же время, преастения не вносила существенный вклад в изменение уровня этой сигнальной молекулы в сыворотке крови больных, страдающих ОКС с подъемом ST, такая же тенденция отмечалась и у пациентов с ОКС без подъёма ST. Одновременно установлено, что несмотря на общий характер тенденций изменения концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST, в первом случае наблюдались значительно большие в абсолютных единицах значения уровня цитокина, что свидетельствует, по-видимому, о значительно большей активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом ST.

Определение концентрации IL-4 в сыворотке крови, что у пациентов с ОКС с подъемом ST, так и у пациентов с ОКС без подъема ST, не являлось показательным для определения влияния синдрома старческой астении на состояние противовоспалительного компонента цитокинового ансамбля организма.

При изучении концентрации IL-6 выявилось следующее, что в случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы достоверно повышался и, несмотря на снижение к 12 и 26 суткам от начала болевого синдрома, фактическая концентрация и в эти временные периоды достоверно превосходит концентрацию у пациентов контрольной группы, что у пациентов с ОКС без подъема ST, что с подъемом ST. По своей природе IL-6 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Эта сигнальная молекула синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Таким образом, высказанная нами гипотеза о провоспалительном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъема ST и с подъемом ST находила количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови как провоспалительного IL-6, так и TNF- $\alpha$ . Важным для обсуждения является факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении.

Касаемо IL-10, у пациентов из группы с ОКС без подъема ST с явными признаками синдрома старческой астении выявлен достоверно наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы (если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови) по сравнению с пациентами из группы без признаков frailty и pre-frailty. Можно полагать, что концентрация IL-10 в сыворотке крови больных ОКС без подъема ST могла служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма. В случае нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы

достоверно снижался. Можно предположить, что присоединение синдрома старческой астении приводило к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у больных ОКС без подъема ST по признаку уменьшения концентрации IL-10 в сыворотке крови. Однако такая же закономерность была выявлена и у пациентов с ОКС с подъемом ST, что в очередной раз доказывает, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению активности противовоспалительной цитокиновой системы.

Таким образом, мы выявили, что при увеличении степени выраженности коморбидной к острому коронарному синдрому старческой астении нарастает степень интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов. Старческая астения носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным характером повышения провоспалительных медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении и количественно подтверждается при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови IL-6 и TNF- $\alpha$  у пациентов с ОКС без подъема ST, так и у пациентов с ОКС с подъемом ST. Одновременно существует обратная зависимость в отношении подавления активности противовоспалительного звена по анализу количественного распределения уровня IL-1. Патофизиологическим обоснованием взаимовлияния старческой астении и острого коронарного синдрома на формирование неблагоприятного гериатрического статуса пациентов является нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в активации провоспалительного статуса и инактивации противовоспалительного статуса, влекущий за собой по системе нейрогуморальной иерархии патологические сдвиги и в других компонентах нейрогуморальной системы, а клиническим выражением этого является прогрессирование синдрома старческой астении.

Актуальным представляется выявление особенностей нейрогуморального статуса, как биомаркеров для стратификации сердечно-сосудистого риска, у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста.

Таким образом, патофизиологическим обоснованием взаимовлияния старческой астении и острого коронарного синдрома на формирование неблагоприятного гериатрического статуса пациентов является нейрогуморальный дисбаланс, влекущий за собой патологические сдвиги по нейрогуморальной системе, а клиническим выражением этого является прогрессирование таких гериатрических синдромов как саркопения, когнитивный дефицит и мальнутриция, что определяет и прогрессирование старческой астении. В связи с этим, перспективной нишей совершенствования помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом является использование в рамках существующих лечебных стратегий препаратов, которые способствуют блокированию провоспалительной активации, стимулированию противовоспалительных механизмов, митохондриальной цитопротекции и ликвидации ацетилхолин- и дофаминергического дефицита, в частности сочетания метаболического цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов.

### ***6.3. Инновационные возможности терапевтических направлений у пациентов с ОКС в пожилом и старческом возрасте***

К новым подходам в лечении ОКС относят группы препаратов, улучшающих энергетический обмен в клетках сердца, а именно миокардиальные цитопротекторы. Наибольшую доказательную базу из них имеет триметазидин [Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al., 2014]. Миокардиальные цитопротекторы оптимизируют энергетический обмен в миокарде и не оказывают инотропного или хронотропного действия, что является приоритетным при выборе лекарственных средств при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста.

Использование триметазида при ОКС в рекомендации не входит, но в литературе есть работы, которые доказывают его эффективность при лечении этой категории пациентов. По данным исследования TRIMPOL-1 (Trimetazidin in Poland, 1998) прием триметазида достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов: снижал частоту приступов стенокардии,

потребность в нитроглицерине, увеличивал продолжительность нагрузки ( $p < 0,01$ ); толерантность к физической нагрузке по данным нагрузочной ЭКГ-пробы на тредмиле - время нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии (на 50 с), время нагрузки до возникновения приступа стенокардии (на 126 с). Антиоксидантное действие триметазидина было проверено и в исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals), в котором было выявлено достоверное благоприятное действие триметазидина в профилактике «синдрома реперфузии» (уменьшение распространения зоны инфаркта, снижение частоты фатальных аритмий, купирование сердечной недостаточности) [Fragasso G., Platty P.M., Monti L., 2003, Rosano G.M.C., Vitale C., Sposato B., 2004, Васюк Ю.А., 2008].

Пирибедил является агонистом D2/D3 рецепторов. Он увеличивает кровоснабжение тканей мозга, потребление ими кислорода, улучшает мозговой метаболизм, стимулирует передачу нервных импульсов, возбуждает периферические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов и оказывает вазодилатирующее действие. В связи с вышеперечисленными его особенностями появились данные об использовании этого препарата у кардиологических пациентов [Steg PG, Grollier G, Gallay P et al., 2001]. Пирибедил достоверно улучшает показатель когнитивных функций головного мозга в виде снижения скорости психомоторных процессов, снижения исполнительных функций, слухоречевой памяти, концентрации внимания у пациентов с ХСН ишемического генеза и может применяться в терапии умеренных когнитивных расстройств среди подобных больных [Акимова Н.С., Мартынович Т.В., 2013]. Проведенное исследование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (Красноярск, 2013) показало, что пирибедил в послеоперационном периоде после АКШ достоверно улучшал слухоречевую память по показателям теста заучивания десяти слов при непосредственном воспроизведении, при общем количестве воспроизведений [Петрова М.М, Прокопенко С.В., 2013].

Введение в медикаментозный компонент лечебных стратегий в рамках нашего исследования при остром коронарном синдроме в пожилом и старческом возрасте

сочетанного применения метаболических цитопротекторов и агонистов D2/D3 рецепторов способствовало профилактике развития и прогрессирования астении за счет нормализации нейроиммуноэндокринного баланса, что клинически выражалось в уменьшении степени выраженности старческой астении и, соответственно, снижению риска неблагоприятных исходов (Рисунок 14).



Рисунок 14. Эффекты модели сочетанного применения миокардиальных цитопротекторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом.

В настоящем исследовании проанализирована возможность применения этих препаратов, а именно из группы средств, улучшающих метаболизм клеток (цитопротекторов) триметазидина и препарата из группы агонистов D2/D3 рецепторов пирибедила. Предложенная нами стратегия сочетанного применения препаратов позволяет достоверно изменить структуру старческой астении. Через

1 и 6 месяцев за счет снижения доли пациентов, у которых преастения переходит в старческую астению на 5,0% и 7,0%, соответственно, а доля пациентов, у которых старческая астения легких степеней переходит в более тяжелые формы легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую снижается на 21,6% и 18,9%. В итоге прогностический референтный показатель летальности при долгосрочном прогнозировании в пожилом возрасте снижается с 4,95 до 3,02, а в старческом возрасте с 15,7 до 9,6.

Одними из важных моментов коррекции и профилактики развития старческой астении являются диета, обучение правилам рационального питания, навыкам здорового образа жизни, правилам борьбы со стрессом, усталостью, болью, программы физических тренировок, коррекция психолога. По данным последнего метаанализа, проведенного R. S. Teylor и соавторами (2004), применение реабилитационных программ привело к достоверному снижению смертности от всех причин на 20% и от сердечно-сосудистых заболеваний на 26% [Гендлин Г.Е., 2013; Ильницкий А.Н., 2003; Крыжановский В. А., 2001]. По данным этих же авторов, у больных, участвовавших в программах реабилитации после ОКС, снижение содержания холестерина, триглицеридов было достоверно более значительным.

Широкое применение нашли лазеротерапия, гипербароокситерапия, сухие углекислые ванны, магнитотерапия. Обязательны занятия ЛФК [Евдокимова А.Г., 2013; Козлов К.Л., 2002; Оганов Р.Г., 2009; Kentsch M., 2001; Kimble L.P., 2003; Lagerqvist B., 2005].

В связи с выявленными в нашем исследовании особенностями гериатрического статуса пациентов с ОКС, а именно взаимовлиянием синдрома старческой астении на течение и прогнозы ОКС, предполагается важным коррекция гериатрических синдромов, в частности, такими методами, как нутриционная поддержка в виде приёма парентеральных смесей и коррекция статуса питания для профилактики и коррекции развития синдрома мальнутриции; обучение родственников для проведения когнитивной гимнастики и нутритивной поддержки в домашних условиях для повышения уровня независимости в

повседневной жизни и повышения степени морального благополучия; когнитивная гимнастика (заучивание телефонных номеров родственников, новых слов на английском языке, запоминание распорядка дня) для профилактики и коррекции когнитивного расстройства; осуществление утренней зарядки и пассивных движений в конечностях для профилактики и коррекции синдрома саркопении и повышения общей двигательной активности; проведение лёгкого массажа грудной клетки для повышения общей двигательной активности; составление памятки по поводу приёма лекарственных средств для повышения уровня независимости в повседневной жизни и повышения степени морального благополучия, применение тростей, ходунков для профилактики синдрома падений и коррекции нарушений ходьбы.

Образовательные программы, играющие важнейшую роль в повышении мотивации больных к продолжительному и осознанному выполнению мероприятий по вторичной профилактике, предполагающие соблюдение антиатеросклеротической диеты, систематических умеренно-интенсивных тренировок, отказ от вредных привычек (и в первую очередь от курения), могут обеспечить профилактику развития и прогрессирования синдрома старческой астении у пациентов с ОКС.

## ВЫВОДЫ

1. Сам по себе пожилой и старческий возраст был самостоятельным фактором достоверно более высокой взаимосвязи с наличием факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертония) или клиники стенокардии в анамнезе; частотой пульса  $>100$  ударов в минуту. Наличие старческой астении достоверно в большей степени достоверно коррелирует со следующими критериями в сравнении с пациентами без старческой астении: систолическое артериальное давление  $<100$  мм. рт.ст.; частота пульса  $>100$  ударов в минуту; высокий класс сердечной недостаточности; масса тела менее 67 кг.

2. Старческая астения (frailty) является самостоятельным фактором повышенного риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома как в пожилом, так и в старческом возрасте, увеличивая риски в пожилом возрасте по шкале TIMI с 3,1 до 4,5 баллов, а в старческом возрасте – с 3,8 до 5,1 баллов (по шкале GRACE - со 116,5 до 128,4 баллов и со 126,5 до 148,4 баллов). С высоким риском неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме достоверно коррелируют следующие гериатрические синдромы, ассоциированные со старческой астенией: саркопения, когнитивный дефицит, мальнутриция.

3. У пациентов с ОКС (как с подъемом сегмента ST, так и без подъема ST), подвергшихся консервативной тактике риск возникновения неблагоприятных коронарных событий выше, чем у пациентов, которым проводилась инвазивная стратегия, что усугубляется с возрастом. Пациенты старших возрастных групп с синдромом старческой астении и ОКС (как с подъемом сегмента ST так и без подъема сегмента ST) имели достоверно более часто возникающие осложнения по шкале MACE по сравнению с пациентами без синдрома старческой астении. Летальность в течение года у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST выше, чем в группе с ОКС без подъема сегмента ST. Пациенты старших возрастных

групп в группах с синдромом старческой астении с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST имели достоверно большее количество смертей по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста без синдрома старческой астении, в частности в 1,8 и в 2,4 раза большее количество смертей, соответственно.

4. При увеличении степени выраженности коморбидной к острому коронарному синдрому старческой астении нарастает степень интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов. Старческая астения носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным повышением провоспалительных медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении. Одновременно существует обратная зависимость в отношении подавления активности противовоспалительного звена.

5. При применении предложенной нами стратегии сочетанного применении препаратов метаболического цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов через 1 и 6 месяцев за счет снижения доли пациентов, у которых преастения переходит в старческую астению на 5,0% и 7,0%, соответственно, а доля пациентов, у которых старческая астения легких степеней переходит в более тяжелые формы легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую снижается на 21,6% и 18,9%. В итоге прогностический референтный показатель летальности при долгосрочном прогнозировании в пожилом возрасте снижается с 4,95 до 3,02, а в старческом возрасте с 15,7 до 9,6.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В пожилом и старческом возрасте у пациентов с острым коронарным синдромом после проведения рекомендованного консервативного или инвазивного лечения на 4 - 13 сутки следует включать в план обследования проведение специализированного гериатрического осмотра с целью диагностики саркопении, мальнутриции и когнитивных расстройств при возникновении острого коронарного синдрома, а также для динамики состояния через 1 и 6 месяцев после его возникновения.

2. При возникновении острого коронарного синдрома удобным является использование методик с применением компьютерной балльной оценки гериатрического статуса для выявления синдрома старческой астении с целью определения рисков развития осложнений.

3. При выявлении преастении или старческой астении у людей с острым коронарным синдромом возможным считается дополнять выбранную лечебную стратегию приемом триметазидина на протяжении первого, второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 60 мг/сут + приемом пирибедила на протяжении второго и третьего месяцев от возникновения инцидента в дозе 50 мг/сут при наличии преастении и в дозе 100 мг/сут при наличии старческой астении. Предложенная нами стратегия сочетанного применения препаратов, которые способствуют блокированию провоспалительной активации, стимулированию противовоспалительных механизмов, митохондриальной цитопротекции и ликвидации ацетилхолин- и дофаминергического дефицита, в частности - сочетания метаболического цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов, позволяет достоверно изменить структуру старческой астении.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдуллаева Т.И. Психологическая реабилитация инвалидов, больных ишемической болезнью сердца /Т.И. Абдуллаева //Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2001. - №3. - С. 13-16. – С. 14-17.
2. Абугов С.А. Сравнение медикаментозной и эндоваскулярной тактики лечения больных ишемической болезнью сердца с хроническими окклюзиями/ С. А. Абугов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2013. -№ 3. -С. 4-9.
3. Аверин Е.Е. Взаимосвязь показателей кардиогемодинамики, содержания провоспалительных цитокинов и депрессивных расстройств у больных хронической сердечной недостаточностью /Е.Е. Аверин, С.И. Чернова // Фарматека. - 2010. - №7 (201).
4. Аверин Е.Е. Динамическая оценка психофизиологических показателей у пациентов с пороками сердца и ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургические операции с искусственным кровообращением /Е.Е. Аверин //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. - т.2. - №3.- С. 25-27.
5. Аверин Е.Е. Социально – правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов /Е.Е. Аверин // Врач. - 2010. - №7. – С. 27-30.
6. Аверин Е.Е., Чернова С.И. Депрессия и цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла /Е.Е. Аверин //Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2010. - №6. - С. 15-16.
7. Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения/Ф.Т. Агеев,

А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – С. 15-16.

8. Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Михель Н.Д., Шварц Ю.Г. Исследование эффективности пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза// Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 567-571.

9. Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с толщиной белого вещества головного мозга, коэффициентами диффузии молекул воды и когнитивными функциями // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10 (2). – С. 223–227.

10. Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС// Сердечная недостаточность. – 2011. – № 5. – С. 282–285

11. Акопов И.М. Оптимизация санаторного восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда: автореф. дисс.канд.мед.наук. – М., 2008 – 20 с.

12. Акчурин Р.С. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца - история и современность /Р.С. Акчурин //Микрохирургия в России. 30 лет развития. - М., 2005. – 12-40с.

13. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галяутдинов Д.М. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС /Р.С.Акчурин, А.А.Ширяев, Д.М.Галяутдинов //Кардиология. – 2002. - №19. С.3-6.

14. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов /В.В. Алексеев //Русский медицинский журнал. – 2003. - № 11. - С. 5.

15. Алесян Б.Г. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации/ Алесян Б.Г., Абросимов А.В// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013.-1- С.5-9

16. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром: мы на пороге нового стандарта лечения /Г.П. Арутюнов //Сердце. - 2002. - Т. 1. - № 1. - С. 44-46.

17. Базылев В.В. Сравнительное изучение результатов применения этапных открытых вмешательств и одномоментных гибридных операций у больных ИБС с сопутствующим поражением сонных артерий/В.В. Базылев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. -2013. -№ 3. -С. 109-114.
18. Баллюзек М. Ф. Рациональный выбор терапии препаратами метаболических групп при ишемической болезни сердца/ М. Ф. Баллюзек, И. Г. Семенова, Ю.А. Новиков // *Практическая медицина*. -2013. -№ 3. -С. 124-128.
19. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю.Н. Беленков // *Русский медицинский журнал*. - 2000. - № 17. - С. 685-693.
20. Белоконь О.В. Оценка медико-социального благополучия пожилых в России /О.В. Белоконь // *Успехи геронтологии*. – 2006. - № 19. – С. 129-146.
21. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология лекарственных средств у пожилых/Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // *Фарматека*. – 2002. - №7/8. - С.81-87.
22. Беялов Ф.И. Краткосрочное прогнозирование течения нестабильной стенокардии/ Ф.И. Беялов // *Кардиология*. - 2001. - №10 . - С. 81-84.
23. Беркович О.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца/О.А. Беркович, О.Д. Беяева, Е.А. Баженова, А.В. Панов, Е.В. Шляхто // *Российский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, № 19. - С. 15-16.
24. Берштейн Л.Л. Реваскуляризация или консервативная тактика при стабильной ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему/ Л. Л. Берштейн [и др.] // *Кардиология*. -2014. -№ 1. -С. 64-72.
25. Блужас И. Внезапная внебольничная коронарная смерть отдельный независимый острый коронарный синдром или вид смерти от ишемической (коронарной) болезни сердца? /И. Блужас, Д. Потоните, Д. Казлаускайге // *Кардиология*. - 2003. - С. 21-24.

26. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира/ С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. - 2013. - № 5. -С. 9-19.
27. Бокарев И.Н. Острый коронарный синдром и его лечение /И.Н. Бокарев, М.Б.Аксенова, Т.В. Хлевчук. - М.: Изд-во УРАО, 2001.- 28-34 с.
28. Бокерия Л. А. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью левого желудочка /Л. А. Бокерия, В. С. Работников, Ю. И. Бузиашвили и др. - М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – 34-48 с.
29. Бокерия Л.А. Интервенционные методы лечения ИБС /Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекаян, А. Коломбо и др. - М.:НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. - С. 11-15.
30. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2012. Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013:8
31. Бокерия Л.А. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных молодого (до 45 лет) возраста и у больных в возрасте 70 лет и старше / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. - 2013. -№ 5. -С. 36-41.
32. Бокерия Л.А. Эндovasкулярная хирургия при остром коронарном синдроме. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца /Л.А. Бокерия и др.. - М.:Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. - 324 с.
33. Бокерия О. Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца/ О. Л. Бокерия, М. Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. - 2013. - № 2. - С. 69-79.
34. Бузиашвили Ю.И. Прогностические факторы прогрессирования митральной регургитации у больных ишемической болезнью сердца после операции изолированного аортокоронарного шунтирования и аортокоронарного шунтирования в сочетании с хирургической реконструкцией левого желудочка/ Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Терапевтический архив. -2014. -№ 1. - С. 37-44.

35. Булахова Е. Сравнение эффективности и переносимости активатора калиевых каналов – никорандила с изосорбид-5-мононитратом при стабильной ИБС /Е. Булахова [и др.] // Врач. -2013. -№ 9. -С. 50-54.
36. Бурдули Н.М. Острый коронарный синдром /Н.М. Бурдули. - Ростов н/Д: Феникс, 2007. - 96 с.
37. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н., Крикунова О. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. № 2, Т. XIII, 36–41.
38. Верткин А.Л. Острый коронарный синдром/ А.Л. Верткин, О.Б. Талибов //Неотложная терапия. - 2004. - № 5-6. - С. 46-58.
39. Власов В.В. Медицина в условиях дефицита ресурсов /В.В.Власов.– М.: «Триумф», 2000.– 447 с.
40. Воробьев П.А. ИБС в пожилом возрасте /П.А. Воробьев, С.Г. Горохова // Клиническая геронтология. - 2002. - №7. - С. 28-33.
41. Гаглюева И. В. Оптимизация диагностики и лечения больных с нестабильной стенокардией пожилого возраста /И. В. Гаглюева //Аспирант, вест. Поволжья. - 2008. - № 3/4. - С. 51-55.
42. Газарян Г. А. Чрескожные коронарные вмешательства у больных с острым коронарным синдромом /Г. А. Газарян, И. В. Захаров //Рос. мед. журн. - 2005. - № 3. - С. 8-11.
43. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л. Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST/ Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л./ Эндovasкулярная хирургия; 2016 (3) №1; 5-19.
44. Гасилин В.С. Особенности лечения хронической ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста. - 2001г. -№1 -С.44-47.
45. Гендлин Г. Е. Особенности анти тромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ишемической болезни сердца/ Г. Е. Гендлин, Е. Е. Рязанцева, А. В. Мелехов // Сердечная Недостаточность. -2013. -№ 3. -С. 135-140.

46. Гиляревский С. Р. Албука вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Тактика и стратегия лечения больных, перенесших острый коронарный синдром или инфаркт миокарда / С. Р. Гиляревский // Сердце. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 34-36.

47. Гиляров М.Ю. Возможности эхокардиографии с отслеживанием «спеклов» в выявлении жизнеспособного миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца/ М. Ю. Гиляров [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2014. -№ 1. -С. 4-9.

48. Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В., Муксинова М.Д., Мурадова Л.Ш., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии -2017-13(2)-с. 164-170.

49. Глезер М.Г. Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда в условиях типичной клинической практики / М.Г. Глезер, Д.П. Семенцов, К.Э. Соболев //Кардиология. - 2005. - № 1. - С.9-13.

50. Голиков А.П. Современные тенденции в лечении острого инфаркта миокарда /А.П. Голиков, В.А. Рябинин //Клиническая медицина. - 2000. - №5 - С. 19-21.

51. Голофеевский В.Ю. Классификация заболеваний внутренних органов и методики терапевтических исследований: Руководство для студентов медицинских вузов и практических врачей /под ред. проф. В.Ю. Голофеевского. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2006. - С. 296.

52. Горохова С.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте /С.Г. Горохова //Клиническая геронтология. -№2. -2002.-С.28-35.

53. Грацианский Н. А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ» /Н. А. Грацианский //Кардиология. - 2002. - Т. 42, № 1. - С. 4-14.

54. Грацианский Н. А. Лечение и предупреждение обострений ишемической болезни сердца: (острых коронарных синдромов) /Н. А. Грацианский // Междунар. журн. мед. практики. -2000. - № 11. - С. 44-55.

55. Григоричева Е. А. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом/ Е. А. Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. - 2013. -№ 2. -С. 178-183.

56. Гуглин Э.Р. К оценке летальности при инфарктах миокарда /Э.Р. Гуглин //Клиническая медицина. - 2000. - №5. - С. 59-63.

57. Гуревич М.А. Медикаментозное лечение больных пожилого возраста перенесших инфаркт миокарда / М.А. Гуревич //Consilium medicum. - 2003. - Т.5, №12. - С. 345-352.

58. Давыдов С. И., Титова В. В., Гордеева М. А. и др. Роль триметазидина в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014;75 (1):18–25.

59. Дворецкий Л.И., Лазебник Л.Б. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых /Л.И. Дворецкий, Л.Б. Лазебник. - М.: «Новая волна», 2001. – 542с.

60. Джогертс Дж. Гериатрическая оценка нужна не только гериатрам /Дж.Джогертс //Успехи геронтологии. – 2006. - № 19. – С. 120-128.

61. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. - М., 2004. - 28 с.

62. Довгалевский П. Я. Острый коронарный синдром патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? /П. Я Довгалевский // Сердце. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 1315.

63. Евдокимова А.Г. Возможности применения препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца/А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - № 1. - С. 80-87.

64. Евсюков А.А. Оптимизация ведения больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами на амбулаторном этапе (клинический, социально-психологический и реабилитационный аспекты): автореф. дисс...канд.мед.наук. – Красноярск, 2010. – 22 с.

65. Ефремушкина А. А. Амбулаторный этап реабилитации больных, перенесших острый коронарный синдром /А. А. Ефремушкина, А. Г. Акимочкина, Г. Г. Ефремушкин // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2004. - Т. 3, № 1. - С. 46-50.

66. Жилкин С. Н. Прогнозирование неблагоприятного исхода нестабильной стенокардии в течение ближайшего года на этапе врача первичного звена: дис.. канд. мед. наук : 14.00.05 /С. Н. Жилкин. - Омская гос. мед. акад. Омск, 2007. - 202 с.

67. Жук М.Ю. Опыт догоспитальной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда в условиях кардиореанимационной бригады скорой медицинской помощи/М.Ю. Жук //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т.5, №6. - С. 146-147.

68. Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11, № 3.– С. 27–32.

69. Иванова М.А. Оптимизация ведения больных с острым коронарным синдромом в терапевтической практике и оценка прогноза заболевания Текст. : дис. . канд. мед. наук : 14.00.05 / М. А. Иванова. - Рязан. гос. мед. ун-т. Рязань, 2005. - 153 с.

70. Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней: кардиология: учеб. пособие /В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. -272 с.

71. Ильницкий А.Н. Вопросы организации этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля /А.Н. Ильницкий //Здравоохранение.– 2003.– № 3.– С. 18 – 20.

72. Ильницкий А.Н. Логистические подходы в формировании системы этапной медицинской реабилитации //А.Н. Ильницкий /Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 4. – С. 51-53.

73. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Специализированный гериатрический осмотр // Геронтологический журнал им. В.Ф.Купревича. -2012- №4-5.-с 66-84.

74. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения// Медицина и здравоохранение.- 2013- №3(17) -с.37-39.

75. Инарокова А.М. Сравнительная характеристика распространенности ишемической болезни сердца среди мужчин пожилого и среднего возраста /А.М. Инарокова, З.М. Кодзоев //Клиническая геронтология. – 2001.- №8. - С. 88.

76. Кадинская М.И. Нелипидные эффекты статинов и фибратов при вторичной профилактике ишемической болезни сердца у женщин /М.И. Кадинская, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2001.- №1-2. - С.24-28.

77. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры/Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин //Русский медицинский журнал. – 2002. –Т. 10, № 19. – С.10 – 11.

78. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии/ М.А.Пальцев -Спб: Санкт-петербург «Наука», 2012- 462 с.

79. Кириченко А.А. Стенокардия и острый коронарный синдром /А.А. Кириченко. - Москва, 2001. - 48 с.

80. Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия /Ж.Д. Кобалава //Concilium medicum. - 2000. - Т.2, № 11. - С. 485-490.

81. Козик В.А., Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1.

82. Козлов К.Л. Ангиография и ангиопластика в лечении пациентов пожилого и старческого возраста. Сборник тезисов Первого Российского Съезда

интервенционных кардиоангиологов /К.Л. Козлов, Ю.А. Шнейдер, Ю.С. Титков и др.- М. - 2002. - С.92.

83. Козлов К.Л. Ишемическая болезнь сердца /К.Л. Козлов, В.Ю. Шанин. СПб.: Элби СПб., 2002. - 350 с.

84. Козлов К.Л., Семиголовский Н.Ю., Шнейдер Ю.А. Ангиография, ангиопластика и стентирование венечных артерий в диагностике и лечении ишемической болезни сердца. СПб.: ЭЛБИ - СПб, 2001. - С. 4-8.

85. Коломоец Н.М. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца /Н. М. Коломоец, В. И. Бакшеев. - М.: Медицина, 2003. - 334 с.

86. Комаров А.Л. Краткое содержание последних международных клинических исследований, внесших изменения в стандарты лечения больных острым инфарктом миокарда /А.Л. Комаров // Сердце. - 2004. -Т. 3, № 1.-С. 22-23.

87. Комиссаренко И. А. Тактика ведения пожилых больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией / И. А. Комиссаренко // Клиническая геронтология. -2013. -№ 5-6. -С. 3-11.

88. Концевая А.В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России/ Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г// Новости кардиологии. – 2013.-4.-С.10-2

89. Коротков Д.А. Частичная реваскуляризация миокарда при различных формах ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста /Д.А. Коротков, К.Л. Козлов, А.В. Хмельницкий, А.Ю. Титков //Успехи геронтологии. - 2004. - № 13. - С. 116-129.

90. Косарев В. В. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях: учеб. пособие /В.В. Косарев, С. А. Бабанов; Минздравсоцразвития РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». - Самара: Офорт, 2010. -139 с.

91. Косарев В.В. Миокардиальные цитопротекторы: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Consilium Medicum . -2013. -№ 10. -С. 34-39.

92. Кохан Е. П. Нестабильная стенокардия /Е. П. Кохан, Ю. В. Немытин, А. А. Пайвин.- М.: 2000. - 136 с.
93. Кратно А.Е. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемической болезни сердца/ А. Е. Кратнов // Клинико-лабораторный консилиум. - 2013. - № 2-3. - С. 39-44.
94. Крулевский В.А., Губарев Ю.Д., Горелик С.Г., Кветной И.М. Роль современной диагностики в гериатрии с позиций таргетности// Клиническая геронтология – 2015. – Т.3-№2- с.44-51.
95. Крыжановский В.А. Медикаментозное (кроме тромболитических препаратов) лечение инфаркта миокарда: подходы, основанные на доказательствах / В.А. Крыжановский // Кардиология. - 2001. - Т.41, № 7. - С. 72-84.
96. Крыжановский В. А. Тромболизис при инфаркте миокарда /В. А. Крыжановский //Кардиология. - 2001. - Т. 41. - № 6. - С. 67-79.
97. Куватов В. А. Ритмокардиография высокого разрешения при коронарном шунтировании/ В. А. Куватов, В. А. Миронов, Т. Ф. Миронова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2013. -№ 2. -С. 59-68.
98. Кузьмин В.В. Лекции по современным методом лечения болевых синдромов /В.В. Кузьмин, В.А. Бабаев, В.М. Егоров. Екатеринбург, 2001. - 123 с.
99. Курбатова О. А. Клинический патоморфоз депрессивных расстройств у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС)/ О. А. Курбатова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2013. - № 7. - С. 59-65.
100. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Ишемическая болезнь сердца у пожилых / Л.Б. Лазебник, О.О. Кузнецов, Ю.В. Конев. – М., 2003.- 285 с.
101. Лапотников В. А. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия [Текст] / В. А. Лапотников, В. Н. Петров // Медицинская сестра. -2013. -№ 6. -С. 22-31.
102. Латфуллин И.А. Инфаркт миокарда у лиц пожилого возраста и старческого возраста /И.А. Латфуллин, А.А. Подольская, Э.И. Аглуллина //Клиническая геронтология. - 2002.-№7-С.40-45.

103. Лечение обострений ИБС в России //Регистр ОКС. - М, 2001. - 6с.
104. Лечение ОКС: Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического Общества. - 2001. - 23 с.
105. Лилли Л. Патопфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. 2-е изд., испр. /Л. Лилли. - М.: БИНОМ: Лаборатория знаний. - 2007. - 598 с.
106. Лупанов В. П. Вторичная медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [Текст] / В. П. Лупанов // Медицинский совет. -2013. -№ 3, ч. 1. -С. 86-91.
107. Ляпкина Н.Б. Постинфарктная стенокардия у больных пожилого возраста: результаты хирургического и медикаментозного лечения/Н.Б. Ляпкина //Кардиология.- 2003. -№3. - С. 5-10.
108. Мазур Е.С. Динамика артериального давления при эпизодах болевой и безболевой ишемии миокарда у больных с артериальной гипертензией. /Е.С. Мазур //Российский Кардиологический Журнал. -2002. - № 3. - С. 21-26.
109. Макарова И.Н. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы /под ред. И. Н. Макаровой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. -304 с.
110. Манюкова Э.Т., Шаленкова М.А., Михайлова З.Д. Модель «CVCACS» для прогнозирования развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде острого коронарного синдрома// Медицинская иммунология. -2015- Т.17., № 1-с. 81-86.
111. Марков В.В. Основы здорового образа жизни и профилактика болезней: Учебное пособие /В.В.Марков.– М.: Академия, 2000. – 320 с.
112. Мартынов А.И. Внутренние болезни. В 2-х томах ГЭОТАР Медицина, - 2004. - 600с.
113. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца /С.Ю. Марцевич //Русский медицинский журнал. - 2002. - № 21. - С. 955-957.
114. Марцияш А.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца/А.А. Марцияш, В.П. Добош //Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2003. -№3.- С.31-34.

115. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств /В.И. Метелица. - 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во БИНОМ, 2002. - 926 с.
116. Минушкина Л.О. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца/Л.О. Минушкина, Б.А. Сидоренко //Практическая медицина. - 2013. -№ 3. -С. 134-138.
117. Михайлова З.Д. Цитокины и мелатонин при остром коронарном синдроме / З.Д. Михайлова, М.А. Шаленкова, Э.Т. Манюкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. Материалы III международного форума кардиологов и терапевтов, Москва. –2014. – с. 75-76.
118. Михайлова З.Д. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Значимость иммуновоспалительных реакций в прогнозировании течения госпитального периода при острых формах ишемической болезни сердца // Медицинский вестник Башкортостана.- 2013. – № 3.-с. 58-62.
119. Мусаев К.К. Госпитальные и отдаленные результаты коронарного шунтирования у молодых пациентов с острым коронарным синдромом/ К. К. Мусаев [и др.] //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2014. -№ 1. -С. 29-32.
120. Насонов Е.Л. С-реактивный белок маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) /Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова //Кардиология. - 2002. - Т. 42, № 7. - С. 53-62.
121. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС /И.В. Неверов//Рус. Мед. Журнал. - 2001. - №18. - С.767-769.
122. Ниязова-Карбен З.А. Проспективный анализ консервативного лечения ОКС /З.А. Ниязова-Карбен, Б.А.Сидоренко, Т.А. Батыралиев, Д.В. Преображенский, И.В. Першуков, Ю.В. Пиа, Б.С. Данияров //Кардиология. - 2002. - № 5. - С. 34 - 37.
123. Овесян З.Р. Клиническое течение, состояние коронарного русла и шунтов у больных ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда: средне-отдаленные результаты: автореф. дисс...канд.мед.наук. – М., 2006 – 21 с.

124. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний Текст. : науч.-практ. изд. /Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина. -М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 211 с.
125. Оганов Р.Г. Болезни сердца: руководство для врачей /под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. -М.: Литтерра, 2006. - 13-28 с.
126. Павликова Е.П. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз /Е.П. Павликова, С.Н. Терещенко, И.П. Караваева, В.С. Моисеев //Кардиология. - 2002. - №4. - С. 14-18.
127. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Минченко Б.И., Москалец О.В. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца// Креативная кардиология-2011-№1- С.75-80.
128. Панина А.В., Довгалевский Я.П., Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В. Обзор прогностических шкал оценки риска при ОКС// Скорая медицинская помощь. Неотложные состояния в кардиологии. – 2012.- №2.
129. Панченко Е. П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром /Е. П. Панченко // Сердце. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 24-29.
130. Перепеч Н.Б. Диагностика и лечение острого коронарного синдрома: от понимания принципов к реализации стандартов /Н.Б. Перепеч //Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10. - № 19. - С. 882-889.
131. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Сибирское медицинское обозрение .-2013-№3- с. 25-30.
132. Плечев В. В. Профилактическое применение аллапинина у больных ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде коронарного шунтирования / В. В. Плечев [и др.] // Кардиология. -2013. -№ 8. -С. 34-39.

133. Погосова Г.В. Ишемическая болезнь сердца: руководство /Г. В. Погосова [и др.]; под ред. Р.Г. Оганова; ВНОК. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. -112 с.
134. Подольская А.А. Роль генов антиоксидантной системы в формировании клинических фенотипов ишемической болезни сердца /А. А. Подольская [и др.] //Казанский медицинский журнал. -2013. -№ 2. -С. 228-234.
135. Подчуфарова Е.В. Боль в грудной клетке: диагностика и лечение /Е.В. Подчуфарова //Трудный Пациент. - 2003. - Т.1, № 1. - С. 4-9.
136. Помешкина С.А. Приверженность к немедикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию/ С. А. Помешкина [и др.] // Атеросклероз. -2013. -№ 1. -С. 29-34.
137. Поройков В.В.,Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика// Вавиловский журнал генетики и селекции- 2009.-№ 13(1).- с.137-143.
138. Преображенский Д.В. Болевой синдром в грудной клетке: дифференциальная диагностика и принципы медикаментозной терапии / Д.В. Преображенский, Б.А.Сидоренко, М.К. Пересыпко //Трудный Пациент. - 2003. - Т.1, № 1. - С. 9-16.
139. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста// Успехи геронтологии-2013-№ 3-с. 79-82.
140. Пузин С.Н. Потребность больных ишемической болезнью сердца в различных видах медико-социальной реабилитации /С.Н. Пузин, Л.Е. Кузьмишин, А.А. Бетремеев //Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2003. -№4. - С.29-30.
141. Пушкова Э.С. Нормативно-правовая база медико-социальной помощи пожилым в России: состояние и перспективы развития /Э.С. Пушкова, А.А. Беридзе //Клиническая геронтология. - 2000.- №5-6. - С.52-56.

142. Работников В.С. Непосредственные результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста /В.С. Работников, Р. А. Мовсесян, О. А. Коваленко, и др. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. -2001. - №4- С. 19-23.
143. Репин А.Н. Профилактика сердечной недостаточности у пожилых больных острым инфарктом миокарда с помощью тромболитической терапии /А.Н. Репин, А.Г. Сыркина и др. // Сердечная Недостаточность. - 2004.- № 1.- С. 120-128.
144. Репин А.Н. Экстренная реперфузионная терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста. Автореферат диссертации доктора медицинских наук /А.Н. Репин, 2004. - 47с.
145. Риберо Касадо Дж. Старение и сердечно - сосудистая система /Риберо Касадо Дж. // Клиническая геронтология. - 2000. - №11-12. - С.97-101.
146. Рожкова И.Г. Социально - гигиеническая характеристика инвалидности, современные подходы к медико - социальной экспертизе и реабилитации больных и инвалидов вследствие ишемической болезни сердца: автореф. соиск. уч. ст. к.м.н. /И.Г. Рожкова. - М. - 2003 . - С. 23.
147. Руда М.Я. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. В кн: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М 2007:626—725.
148. Руда М.Я. Медикаментозное лечение острого инфаркта миокарда/М.Я. Руда //Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2006.- №10. - С.66-70.
149. Руда М.Я. Что нужно знать практикующему врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда /М.Я. Руда //Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2003. - Т.1 - №1. - С.9-12.
150. Руксин В.В. Неотложная профилактика сердечно - сосудистых катастроф /В.В. Руксин. - СПб., 2000. - 205 с.

151. Рябыкина Г.В. Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики ишемии миокарда у больных с различной сердечно – сосудистой патологией /Г.В. Рябыкина //Сердце. – 2001. -№ 1(6). – С. 283-292.
152. Садлоу К. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца Часть 1 /К. Садлоу, Е. Лонн, М. Пиньон, Э. Несс, Ч. Рихал. - М.: Медиа Сфера, 2003. - С. 129-130.
153. Сайгитов Р.Т. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин /Р. Т.Сайгитов, М. Г. Глезер, Д. П. Семенцов, Н. А. Малыгина //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 63-70.
154. Семиголовский Н.Ю., Козлов К. Л. Коронароинвазивные вмешательства при острых коронарных синдромах у лиц пожилого и старческого возраста /Н.Ю. Семиголовский К. Л.Козлов //Клиническая геронтология. – 2001. - №8. - С.14.
155. Симаненков В.И., Федорова Н.В. Клиническая фармакология лекарственных средств у пожилых /В.И. Симаненков, Н.В. Федорова //Российский семейный врач. - 2003. -№4. -С.36-40.
156. Симонова Ж.Г. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью/ Ж. Г. Симонова, А. К. Мартусевич, Е. И. Тарловская // Терапевтический архив. -2014. -№ 1. -С. 33-36.
157. Содномова Л.Б., Бутуханова И.С. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3
158. Сорокин Е.В. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных/ Е.В. Сорокин //Русский медицинский журнал. - 2003.-Т. 11, № 19. -С.13-24.
159. Сыркин А. Л. Место бета-блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? /А. Л. Сыркин, А. В. Добровольский // Рус. мед. журн. - 2002.-Т. 10, №4.-С. 181-185.

160. Сыркин А. Л. Острый коронарный синдром /А. Л. Сыркин, А. В.Добровольский // Рус. мед. журн. - 2002. - Т. 4, № 3- С. 12-20.
161. Талибов О.Б. Биохимическая диагностика повреждения миокарда (от аспаратаминотрансферазы к белку, связывающему жирные кислоты) /О.Б. Талибов, М.Д. Курбанова, А.Л. Верткин, М.И. Тишман, В.Г. Григоренко, И.П. Андреева /Неотложная терапия. - 2004. - № 5-6. - С. 65-71.
162. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Захарьина О.А. Маркеры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета - 2014- № 1(49) – с. 135-139.
163. Тарасов Р.С., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. Тарасов Р.С., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л./ Терапевтический архив, 2016, Том 88, стр 23-28.
164. Татарина О.В. Этнические особенности распространенности ишемической болезни сердца у городской популяции Якутии в возрасте 60 лет и старше/ О. В. Татарина [и др.] // Атеросклероз. -2013. -№ 3-4. -С. 12-18.
165. Терегулов А. Ю. Соотношение топографии аритмогенных зон желудочков сердца и локализации стенотического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А. Ю. Терегулов // Практическая медицина. -2013. -№ 3. -С. 56-58.
166. Терещенко С.Н. Ишемическая болезнь сердца и возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента /С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани //Консилиум. – 2002. – Т. 4. – С.11.
167. Терновой С.К., Коков Л.С. Лучевая диагностика болезней сердца и сосудов: нац. рук. /гл. ред. С. К. Терновой, Л. С. Коков ; АСМОК. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. -688 с.

168. Труфанов Г.Е. Компьютерно-томографическая коронарография при ишемической болезни сердца: учеб. пособие /Г. Е. Труфанов [и др.] ; Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова ; Фед. центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. - СПб.: Элби-СПб, 2012. -64 с.
169. Федоровский Н.М. Физиологические особенности стареющего организма в оценке специалиста по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии /Н.М. Федоровский //Клиническая геронтология. – 2003. - №2 - С.36-40.
170. Хальфин Р.А. О развитии геронтологии в Российской Федерации /Р.А. Хальфин // Клиническая геронтология. - 2003. – Т.9, №12. - С. 3-9.
171. Храмов И.С. Инвалидность лиц пожилого возраста, закономерности ее формирования и стратегия развития комплексной реабилитации в Российской Федерации: автореф. соиск. уч. ст. д.м.н./И.С. Храмов. - М.,2003. - С. 52.
172. Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца/ Е.И. Чазов //Терапевтический архив. – 2000. - № 9. С. 5-9.
173. Шалаев С.В. Внутривенный нитроглицерин в терапии острых коронарных синдромов /С.В. Шалаев //Фарматека. - 2003. - № 12(75). - С. 85-88.
174. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов /С.В. Шалаев //Consilium medicum. - 2002. - Т. 4. - № 3. - С. 144-148.
175. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. – 2013. –№ 11. – с. 14-20.
176. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY/ С. А. Шальнова [и др.] // Кардиология. -2013. -№ 8. -С. 28-33.
177. Шамсиддинова А. С., Хужамбердиев М. А., Рахматиллаев Т. Б. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы II Междунар. науч. конф., 2013 — М.: Буки-Веди, 2013. — С. 51-54.

178. Широков Р.О. Сравнение эффективности транслуминальной баллонной ангиопластики с использованием стентов EusaTAX и Cypher у больных со стабильной ишемической болезнью сердца/ Р. О. Широков [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. -2013. -№ 4. -С. 10-17.

179. Шугушев Х. Х. Использование статинов при аритмиях у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Х. Х. Шугушев, З. Б.Хасанова, М. Ж. Агтаева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2013. -№ 3. -С. 33-36.

180. Щукин Ю.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте: науч.-практ. пособие /Ю.В. Щукин, А. Е. Рябов; Минздравсоцразвития СО, ГОУ ВПО СамГМУ Росздрава, ГУЗ СО «Гериатрический науч.-практ. Центр». - Самара : Волга-Бизнес, 2008. -44 с.

181. Явелов И. С. Новые данные о лечении обострений ишемической болезни сердца: по материалам 24 Конгресса Европейского кардиологического общества / И. С. Явелов // Consilium medicum. - 2002. - Т. 4, № 11. - С. 565-571.

182. Явелов И. С. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов ST /И. С. Явелов, Н. А. Грацианский //Кардиология. - 2003. - Т. 43, № 12. - С. 23-36.

183. Явелов И.С. Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST/ И.С. Явелов // Сердце. 2002. - Том 1. - № 6(6). - С. 269-274.

184. Abacilar F., Dogan O., Duman U. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass//Heart Surg Forum. -2015-№9(4)-p.703-709.

185. Ades P.A. Determinants of disability in older coronary patients/ P.A. Ades, P.D. Savage, M.D. Tischler // Am Heart J. – 2002 - V.143. - P.151-156.

186. Adluri R., Singh A., Skoyles J. Effect of increased pump flow on hepatic blood flow and systemic inflammatory response following on-pump coronary artery bypass grafting//Perfusion.-2010 -№25(5)-p.293-303

187. Agah R, Plow E.F., Topol E.J. allbb3 (GPIIb-IIIa) antagonists platelets. Second Edition. Ed. A.D. Michelson. Elsevier Inc. (Amsterdam) 2007, p. 1145-64.
188. Aggarwal A. Exercise rehabilitation of older patients with cardiovascular disease/ A. Aggarwal, P.A. Ades // *Cardiol Clin.* - 2001 - V. 19(3). - P. 525-536.
189. Airoidi F., Briguori C, Cianflone D., et al. Frequency of slow coronary flow following successful stent implantation and effect of nitroprusside. *Am J Cardiol* 2007-99: p. 916-20.
190. Ak K., Isbir S., Tekeli A., Ergen A. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Journal Thorac Cardiovasc Surgery.* - 2007 - № 134(2) - p. 477-483.
191. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review // *Circ Heart Fail.* - 2013. - V. 6 – P. 881–889.
192. Al-Bader A., Christenson J., Simonet F. Inflammatory response and oligo-element alterations following cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Cardiovasc Surg.* 2008 - № 6(4) - p. 406-414.
193. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // *Circulation.* 2007. May 15. Vol. 115 (19). P. 2570-2589.
194. Alpert J.S. Angioplasty or pharmacologic thrombolysis or both for ST-elevation myocardial infarction: the current debate/ J.S. Alpert // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2004. - № 6 (1). – P. 1-2.
195. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – P. 2354-2394.

196. Andersen H.R. Myocardial infarction centres: the way forward/ Andersen H.R., Terkelsen C.J., Thuesen L., Krusell L.R. // *Heart*. 2005. -№ 6 (1). – P. 1-2.
197. Antman E.M. The TIMI risk score for unstable angina non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision-making/ E.M. Antman, M. Cohen, P. Bernink // *JAMA*. - 2000. - Vol. 84. - P. 835- 842.
198. Antman E.M., Fox K.M. For the International Cardiology Forum. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wavemyocardial infarction: proposed revisions/ E.M. Antman, K.M. Fox // *Am Heart J*. - 2000. - Vol. 139. -P.461 -475.
199. Antman EM, Cohen M, Bemink RJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic making//*JAMA*- 2000-№ 284-p. 835–842.
200. Araurjo Goncalves P, Ferreira J, Carlos A, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. // *European Heart Journal* -2005- №26-p. 865–872
201. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15): 1379 – 1387.
202. Arntz H.R., Zeymer U., Schwimmbeck P. Thrombolysis in ST-elevation myocardial infarction. Current role in the light of recent studies. / H.R. Arntz , U. Zeymer, P.Schwimmbeck // *Anaesthesist*. - 2004. - Vol. 53. - № 5. - P. 445-454.
203. Asada-Kamiguchi J., Tabata T., Popovic Z.B. et al. Non-invasive assessment of left-ventricular relaxation during atrial fibrillation using mitral flow propagation velocity // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10 (71). – P. 826–832.
204. Assez N., Adriansen C., Charpentier S., Baixas C., Ducasse J.L., Goldstein P. Management of acute coronary syndromes without ST elevation: the TOSCANE registry. *Arch Mai Coeur Vaiss*. 2005 Nov; 98 (11). – P 1123-1129.

205. Atmaca Y. The prevention of minor myocardial injury with ticlopidine pretreatment in patients undergoing elective coronary stenting/ Y. Atmaca, S. Gulec, F. Ertas, G. Pamir, D. Oral // *Int J Cardiol.* - 2003. - Vol. 87. - P. 151 - 712.
206. Badran HM, Soltan G, Hassan H, Nazmy A, Faheem N, Saadan H, Yacoub MH. Changes in left atrial deformation in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation by vector velocity imaging // *Glob Cardiol Sci Pract.* - 2013 -2012 P.67–80
207. Badran HM, Soltan G, Hassan H, Nazmy A, Faheem N, Saadan H, Yacoub MH. Changes in left atrial deformation in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation by vector velocity imaging // *Glob Cardiol Sci Pract.* - 2013 -2012 P.67–80
208. Baki E., Aldemir M., Kokulu S., Koca H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100 $\beta$  protein during coronary artery bypass grafting//*Inflammation.* -2013 -№ 36(6)-p.1327-1333.
209. Belperio J, Horwich T, Abraham WT, Fonarow GC, Gorcsan J 3rd, Bersohn MM, Singh JP5, Sonel A, Lee LY, Halilovic J, Kadish A, Shalaby AA. Inflammatory Mediators and Clinical Outcome in Patients With Advanced Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy // *Am J Cardiol.* - 2016 – V.117(4) – P. 617-25.
210. Berezin AE, Kremzer AA. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure // *J Card Fail.* - 2014 – V. 20(6) – P. 438-47.
211. Berger A.K. Thrombolytic therapy in older patients/ A.K. Berger, M.J. Radford, Y. Wang, H.M. Krumholz // *J Am Coll Cardiol.* - 2000 Aug; 36 (2). – P. 366-74.
212. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons. // *The Journal of Nutrition, Health & Aging.* – 2013. – Vol.17, No 8. – P. 688-693.

213. Berton G. Clinical features associated with pre-hospital time delay in acute myocardial infarction / G. Berton, R. Cordiano, R. Palmieri, G. Guarnieri, M. Stefani, P. Palatini. // *Ital. Heart J.* 2001. - Vol. 2. - № 10. - P. 766-771.
214. Black H.R. Risk stratification of older patients/ H.R. Black // *Am J Hypertens.* - 2002. - P.77-81.
215. Blackman D.J. Revascularization for acute coronary syndromes in older people/ D.J. Blackman, J.D. Ferguson, D.C. Sprigings // *Age Ageing.* - 2003. –Vol. 32(2). - P. 129-135.
216. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators // *Circulation*- 2000;-№101-p.2557–2567.
217. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 136–149.
218. Börgermann J., Lazouski K., Kuhn J. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome//*Crit Care Med.*- 2012 -№40(7)-p. 273-281.
219. Bosch X. Long-term prognosis of women with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, a case-control study/ X. Bosch, N. Casanovas, F. Miranda-Guardiola, S. Diez-Aja, M. Sitges, I. Anguer., G. Sanz, A. Betriu // *Rev Esp Cardiol.* – 2002. №55 (12). – P. 1235-1242.
220. Bradley E.H. Door-to-drug and door-to-balloon times: where can we improve? Time to reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / E.H. Bradley, J. Herrin, Y. Wang et al. // *Am Heart J.* – 2006. - Vol.151. – P. 1281-1287.
221. Braunwald E. Redefining medical treatment in the management of unstable angina/ E. Braunwald, R.M. Califf, C.P. Cannon et al. // *Am J Med.*- 2000. - Vol. 108. - P. 41 - 53.
222. Brodie B, Hansen C, Stuckey T. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac

mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms// J Am Coll Cardiol —2006.—Vol.47(2) —P.289-295.

223. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms./ Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD,[ et al.] // J Am Coll Cardiol —2006.— Vol.47(2) —P.289-295.

224. Bueno H. Early Prognostic Assessment and Treatment of Acute Myocardial Infarction in the Elderly. Am J Geriatr. Cardiol. – 2000. - № 9 (4). – P. 192-196.

225. Bueno H., Ferna'ndez-Avile's F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. Heart.2011;98; 162-168 DOI; 10.1136/heartjnl-2011-300129

226. Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, Lauciello R, Simioniuc A, Zuchi C, Alunni G, Reboldi G, Marzilli M, Ambrosio G. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure // Eur J Heart Fail – 2013. - V.15 – P.868–876.

227. Castle N. Effective relief of acute coronary syndrome / N. Castle // Emerg. Nurse. - 2003. -Vol. 10. - № 9.- P. 15-19.

228. Castle N. What percentages of patients are suitable for prehospital thrombolysis?/ N. Castle, R. Owen, R. Vincent, N. Ineson // Emerg. Med. J. - 2006. - № 23 (6). – P. 444-445.

229. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, Horwich TB. Four-variable risk model in men and women with heart failure // Circ Heart Fail.- 2014 – V.7 – P. 88–95

230. Coccolini S. Early prehospital thrombolysis in acute myocardial infarct: a moral obligation?/ S. Coccolini, C. Fresco, P.M. Fioretti // Ital. Heart. J. Suppl. - 2003. - Vol. 4. -№2. - P. 102-111.

231. De Boer M.J., Ottervanger J.P., van't Hof A.W. et al., Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— Vol. 39.—P. 1723—1728.

232. De Gevigney G. Heart failure and myocardial infarction in the elderly. For its more specific management/ G. De Gevigney, F. Delahaye, P. Staat, O. Roth // *Presse Med.* – 2003. - Jun 21. - №32(22). – P. 1033-1038.
233. Díaz-Toro F, Nazzal Nazal C, Verdejo H. Frailty in patients admitted to hospital with acute decompensated heart failure// *Rev Med Chil.* -2017 -№145(2)-p.164-171.
234. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study//*Biol Res Nurs.* -2014- №16(3)-p.344-352.
235. Dirk J. van Veldhuisen, Halfdan Aass et al. MERIT – HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure: Experiences from the MERIT – HF Study // *Heart Fail.* – August. – 2006. – Vol. 8. – P. 539–546.
236. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric conditions in heart failure. *Current cardiovascular risk reports.* 2012;6(5):404-410.
237. Donald D. Diagnosis and Management of Myocardial Ischemia (Angina) in the Elderly Patient/ D. Donald, D. Tresch, R. Haritha // *Am J Geriatr Cardiol.* - 2001. - Vol. 10. - P. 337 -344.
238. Doukky R. Risk Stratification in Patients with Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Evidence-Based Review/ R. Doukky, E. James // *J Invasive Cardiol.* - 2002. - Vol 14. - P. 254 262.
239. Dracup K. An international perspective on the time to treatment for acute myocardial infarction / K.Dracup, D.K. Moser, S. McKinley, C. Ball, K. Yamasaki, C.J. Kim, L.V. Doering, M.A. Caldwell // *J. Nurs. Scholarsh.* - 2003. - Vol.35. -№ 4. - P. 317-323.
240. Eagle K.A. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / K.A. Eagle, M.J. Lim, O.H. Dabbous et al. // *JAMA.* - 2004. - Vol. 291. - P. 2727-2733.
241. Eagle K.A., Goodman S.G., Avezum A. et al., GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST segment elevation

myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 373—377.

242. Erceg P. Prognostic value of early post-infarction angina in elderly patients / P. Erceg, M. Davidovic, Z. Vasiljevic, P.M. Mitrovic, V. Vukcevic // *Srp Arh Celok Lek.* – 2005. – Vol. 133 (5-6). – P. 233-236.

243. Feliciano J. Primary coronary angioplasty in the elderly / J. Feliciano, A.J. Fiarresga, A.T. Timoteo et al. // *Rev. Port. Cardiol.* – 2005. – Vol. 24 (2). – P. 205-214.

244. Ferrari M, Kruzliak P, Spiliopoulos K. An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems // *Clin Res Cardiol.*- 2015 – V.104. - P.95–111.

245. Finci L, Kobayashi N, Ferraro M, Albiero R, Adamian M, Martini G, Recchia M, Mario C, Colombo A. Results of coronary stenting with different indications// *CVI -2010- №4-* p. 8-12.

246. Formica F., Broccolo F., Martino A. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study//*Journal Thorac Cardiovasc Surg.*- 2009 -№ 137(5)-p. 1206-1212.

247. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

248. Fragasso G., Platty P. M., Monti L. and al. Short and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* 2003. 146, 18–22.

249. Fumagalli S, Tarantini F, Guarducci L, Pozzi C, Pepe G, Boncinelli L, Valoti P, Baldasseroni S, Masotti G, Marchionni N. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study// *Aging Clin Exp Res.* -2010 – Vol.22(2)- P.129-33.

250. Furumoto T., Fujii S., Mikami X Et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left

ventricular diastolic function in hypertension// *Coron. Artery.* - 2006 Feb- Vol. 17(1)- P. 45-50.

251. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, De Cesare N, Colangelj S, Moreno R, Gambetti S, Monti M, Bristot L, Bressers M, Garsia-Garsia HM, Parrinello G, Campo G, Valgimigli M; STRATEGY and MULTISTRATEGY Investigators. Prediction of 1-year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2011; 4(1):66-75 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.09.017

252. Gaszewska-Zurek E. Invasive treatment of coronary artery disease in octogenarians / E. Gaszewska-Zurek, P. Zurek, J. Ciosek, M. Deja, W. Domaradzki et al.// *Kardiol Pol.* - 2005. – P. 488-496.

253. Georgescu A, Alexandru N, Nemezc M, Titorencu I, Popov D. Irbesartan administration therapeutically influences circulating endothelial progenitor cell and microparticle mobilization by involvement of pro-inflammatory cytokines // *Eur J Pharmacol.* 2013. - V.711(1–3). - P.27–35.

254. Goldberg N., Sackner-Bernstein J., DePuey G. New concepts in the clinical aspects of cardiovascular disease. *AIDS Read.* – 2003. - Apr; 13(4 Suppl). – P. 525-529.

255. Goldstein P. Management of prehospital thrombolytic therapy in ST-segment elevation acute coronary syndrome (<12 hours)/ P. Goldstein, E. Wiel // *Minerva Anesthesiol.* – 2005. - Jun; 71(6). – P. 297-302.

256. Gosch M, Roller RE, Böhmendorfer B, Benvenuti-Falger U, Iglseder B, Lechleitner M, Sommeregger U, Dovjak P. Management and therapy of atrial fibrillation in geriatric patients// *Gerontol Geriatr.* - 2012 – Vol. 45(1)- P. 55-66;

257. Goto S., Bhatt D., Rother J. et al. Prevalence, Clinical Profile and Cardiovascular Outcome of Atrial Fibrillation Patients With Atherothrombosis// *American Heart Journal-* 2008- Vol 2(1)- P. 855-863.

258. Granger C.B. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events / C.B. Granger, R.J. Goldberg, O.H. Dabbous et al. // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 2345-2353.

259. Greco C. A. More risks and fewer treatments: the paradox about elderly patients with acute coronary syndromes/ C. A. Greco, M. Bobbio //Ital Heart J.- 2004. - 2 Feb; 3(2 Suppl). – P. 133-144.
260. Gregoratos G. Clinical manifestations of myocardial infarction in older patients //Am J Geriatr. Cardiol. – 2001. - Nov-Dec; 10 (6). – P. 345-147.
261. Grines C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; Washington, D; October 16—21, 2005.
262. Grosmaître P. et al. Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments//Arch. Cardiovasc. Dis. 2013. Vol. 106, Issue 11, November 2013. P. 586-592.
263. Guidelines Ischaemic Stroke. Prevention –Treatment – Rehabilitation 2008. 2nd update. September 2008. CD-ROM.
264. Gurwitz J.H., McLaughlin T.J., Willison D.J. et al. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction // Am. Intern. Med.— 1997.— Vol. 126.— P. 593—599.
265. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Gupta A, Bajwa T, Allaqaband S. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction//J Interv Cardiol., 2011 Aug;24(4):357-65. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00634
266. Halkin, A. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the cadillac risk score /A. Halkin //J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – V. 45. – P. 1397-1405
267. Hamm C. A classification of unstable angina revisited/ C. Hamm, E. Braunwald // Circulation. - 2000. - Vol. 4. - P. 118 - 122.
268. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, Forette F, Friocourt P, Gentric A, Leclercq C, Komajda M, Le Heuzey JY. Expert consensus of

the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people// Consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology – 2013- Vol. 106(5)- P. 303-323.

269. Harpaz D. Israeli Working Group on Intensive Cardiac Care, Israel Heart Society, Coronary angiography in the elderly with acute myocardial infarction/ D. Harpaz, Y. Rozenman, S. Behar, V. Boyko, L. Mandelzweig, S. Gottlieb // J Cardiol. – 2006. – Jul. 11. - № 6 (1). – P. 1-2.

270. Hazama S, Eishi K, Yamachika S. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits)// Ann Thorac Cardiovasc Surg.- 2004 - №10(2)-p.90-96.

271. Heper G. Effects of afterload increase on systolic and diastolic functions of the myocardium after myocardial infarction/ G. Heper // Angiology. - 2004 . Vol. 5(2). – P. 159-167.

272. Hitchcock T., Rossouw F., McCoubrie D., Meek S. Observational study of prehospital delays in patients with chest pain/ T. Hitchcock, F. Rossouw, D. McCoubrie, S. Meek // Emerg. Med. J. -2003. - № 20. – P. 270-273.

273. Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry: SShould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 36 (suppl. A.).— P. 1063—1070.

274. Hole T., Juvkam P.C., Lied A. General practitioner-based prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. - 2005. – Vol. 125 (11). – P. 1486-1488.

275. Iekushi K, Seeger F, Assmus B, Zeiher AM, Dimmeler S. Regulation of cardiac microRNAs by bone marrow mononuclear cell therapy in myocardial infarction // Circulation. - 2012 – V. 125- P.1765-1773

276. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast

Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.FRISC II Investigators Lancet 1999;354:708-15

277. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–476.

278. Jortveit J., Brunvand H. Elderly patients with acute myocardial infarction receive less medical therapy. - 2006 . – Vol. 126 (15). – P. 1921-1924.

279. Karen P. Alexander et al. Acute Coronary Care in the Elderly//*Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 2549-2569.

280. Kentsch M. Day-night variability of the prehospital phase of acute myocardial infarct / M. Kentsch, U. Rodemerk, T.H. Ittel, G. Muller-Esch, R. Mitusch // *Z. Kardiol.* - 2002. - Vol. 91. - № 8. - P. 637-641.

281. Kentsch M. Day-night variability of the prehospital phase of acute myocardial infarct / M. Kentsch, U. Rodemerk, T.H. Ittel, G. Muller-Esch, R. Mitusch // *Z. Kardiol.* - 2002. - Vol. 91. - № 8. - P. 637-641.

282. Kimble L.P. Gender differences in pain characteristics of chronic stable angina and perceived physical limitation in patients with coronary artery disease / L.P. Kimble, D.B. McGuire, S.B. Dunbar, S. Fazio, A. De, W.S. Weintraub, O.S. Strickland // *Pain.* - 2003. – Jan; 101. – P. 45-53.

283. Kleinschmidt S, Wanner G, Bussmann D. Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline//*Shock.* -2008- №9(1)-p.12-20.

284. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction // *J Am Coll Cardiol.* 2014 – V.63- P.447–456.

285. Lagerqvist B. FRISK score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease / B. Lagerqvist, E. Diderholm, B. Lindahl et al. // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 1047-1052.
286. Lane G. Efficacy of fibrinolysis in the emergency department for acute myocardial infarction/ G. Lane, J. Cuddihy, P. Wright, D. Doherty, A. McShane // *Med. Sci.*- 2005. – Jul.-Sep.; 174 (3). – P. 9-12.
287. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. // *Clin Chem*. - 2013 – V. 59(8) – P.1166–74.
288. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1406-1432.
289. Martínez-Comendador J., Alvarez J., Sierra J. Preoperative statin therapy in cardiac surgery is more effective in patients who display preoperative activation of the inflammatory system//*Tex Heart Inst J.* -2013- №40(1)- p. 42-49.
290. Martínez-Legazpi P, Bermejo J, Benito Y, Yotti R, Pérez Del Villar C, González-Mansilla A, Barrio A, Villacorta E, Sánchez PL, Fernández-Avilés F, del Álamo JC. Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling // *J Am Coll Cardiol.* - 2014 – V.64 – P.1711–1721.
291. Massot A, Navarro-Sobrino M, Penalba A, Arenillas JF, Giralt D, Ribo M, et al. Decreased levels of angiogenic growth factors in intracranial atherosclerotic disease despite severity-related increase in endothelial progenitor cell counts. // *Cerebrovasc Dis.* - 2013 – V. 35(1) – P. 81–8.
292. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al. Peripheral Endothelial Function and Cardiovascular Events in High Risk Patients. // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* - 2013. -V.2(6) – P.
293. McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population// *Heart Journal* – 2001- Vol 86(1)- P. 21-26.

294. McNamara RL, Wang Y, Herrin J. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction./ McNamara RL, Wang Y, Herrin J,[et al.]// J Am Coll Cardiol —2006. —Vol.47(11) —P.2180-2186.
295. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: convenient, bed-side, clinical score for risk assessment at presentation: an intra-venous nPA for treatment of infracting myocardium early II trial substudy// Circulation -2000-№ 102-p. 2031–2037.
296. Muller D, Agrawal R, Arntz H-R. How Sudden Is Sudden Cardiac Death?//Circulation- 2006-Vol.114-P.1146-1150.
297. Murakami T., Iwagaki H., Saito S. Equivalence of the acute cytokine surge and myocardial injury after coronary artery bypass grafting with and without a novel extracorporeal circulation system//J Int Med Res.- 2015.- №33(2)-p.133-149.
298. Myrstad M, Løchen ML, Graff-Iversen S, Gulsvik AK, Thelle DS, Stigum H, Ranhoff AH. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice// Scandinavian Journal of Medicine – 2013-Vol. 21- P.45
299. Nainggolan L. PLATO shows benefits of ticagrelor over clopidogrel. Available at: [www.theheart.org](http://www.theheart.org). August 30, 2009.
300. Nathan N, Denizot Y, Cornu E. Cytokine and lipid mediator blood concentrations after coronary artery surgery//Anesthetic Analg. -2007 -№85(6)-p.1240-1246.
301. Núñez J, Ruiz V, Bonanad C. Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non ST-segment acute coronary syndrome: The role of frailty// Int J Cardiol. -2017 – №1-p.456-458.
302. Park K W, Kang S H, Velders M A, ShinDH, HahnS, LimWH, YangHM, LeeHY, Van Boven AJ, Hofma SH, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kandzari DE, Kim HS. Safety and efficacy of everolimus- vs. sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. Am Heart J 2013;165(2):241–250 e4.

303. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* -2014-302: 280–9.
304. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, Serruys PW, Stone GW. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(10):1104 – 1115.
305. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. // *Eur Heart J.* - 2013 – V. 34 – P.1404-1413.
306. Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Di Sanzo D, Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation// *Arch Gerontol Geriatr.* - 2013 Nov-Dec- Vol. 57(3)- P 325-327.
307. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Keeley EC, Boura JA, Grines CL [et al.]// *Lancet.* — 2003.—Vol. 361—P.13-20.
308. Prondzinsky R. Cardiogenic shock: pathophysiology, clinics, therapeutical options and perspectives / R. Prondzinsky, K. Werdan, M. Buerke // *Internist (Berl).* - 2004. - Vol. 45. - № 3. - P. 284-295.
309. Pustavoitau A., Barodka V., Sharpless N., Torrice C. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults// *Experimental Gerontology.*- 2016 -№74-p. 29-36
310. Racca V. Use of nitrates after recent myocardial infarction: when, how, and why / V. Racca, M. Ferratini // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* - 2002. - Vol. 58. - № 2. - P. 116-120.

311. Rachel Murali-Krishnan, Javaid Iqbal, Rebecca Rowe. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study// *Open Heart*, 2015; №2(1): p. 294.
312. Ramlawi B, Rudolph J, Mieno S. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery// *Surgery - 2009 -№140(2)-p. 221-226.*
313. Raos V., Bergovec M. Antianginal and antiadrenergic therapy in acute coronary syndrome / V. Raos, M. Bergovec // *Acta Med. Croatica.* - 2004. - Vol. 58. - № 2. - P. 123-127.
314. Reffelmann T., Kloner R.A. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion // *Basic Res. Cardiol.* 2006; 101: 359–372.
315. Rockwood K. et al Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008, K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people, 2009.
316. Roffi M., Patrono C., Collet J-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients presenting without Persistent ST-Segment Elevation (*European Heart Journal*, 2015 – doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
317. Rosano G. M. C., Vitale C., Sposato B. and al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2003. 2, 16–24.
318. Rothenburger M, Tjan T, Schneider M. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery// *Cytometry B Clin Cytom.*- 2013 -№53(1)-p.70-74.
319. Sajadieeh A, Nielsen O, Rasmussen V. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age in 55 years. // *Am J Cardiol.*- 2006- Vol. 97- P. 1351-1357.
320. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Valero E. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome// *Mayo Clin Proc.* -2017 - №4-p. 25-28.

321. Savelieva I., Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current antiarrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // *Europace*. – 2008. – Vol. 10. – P. 647–665.
322. Scott Mathis A. Risk Stratification in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes with Special Focus on Recent Guidelines / A. Scott Mathis, D. Parag Meswani, A. Spinier Sarah // *Pharmacotherapy*. - 2001. - Vol. 21(8). - P. 954 - 987.
323. Shehata M. Impact of Trimetazidine on Incidence of Myocardial Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients With Renal Dysfunction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention// *Am J Cardiol* -2014-; p. S0002-9149
324. Spencer B. King, III, Sidney C. Smith, Jr, John W. Hirshfeld. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007.
325. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, Juni P, Schomig A, Windecker S, Kastrati A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33(10):1214 – 1222.
326. Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients presenting with ST-Segment Elevation // *European Heart Journal*, 2012 - 33, 2569–2619 – doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
327. Steg PG, Grollier G, Gally P et al. (on behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
328. STEMI – ST-segment-Elevation Myocardial Infarction – 128 Questions&Answers / Ferrari et al. – 2007.

329. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
330. Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome// *American Journal Cardiology*.- 2007 - №99(7)-p.879-884.
331. Swedberg K. What should we do about heart failure: challenges for 2009 // *Eur. J. Heart Fail.* -2009.- Vol. 11( 1)- P. 1–2.
332. Szerafin T., Hoetzenecker K., Hacker S. Heat shock proteins 27, 60, 70, 90alpha, and 20S proteasome in on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft patients//*Ann Thorac Surg.* -2011 - № 85(1)- p. 80-87.
333. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL–1. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217–22.
334. Teixeira E, Adrio B. The -251A>T polymorphism of interleukin-8 is associated with longer mechanical ventilation and hospital staying after coronary surgery// *Cytokine*.- 2010 - №50(3)-p.268-272.
335. TEMI – ST-segment-Elevation Myocardial Infarction – 128 Questions&Answers / Ferrari et al. – 2007.
336. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1621—1628.
337. Vakil KP, Dardas T, Dhar S, Moorman A, Anand I, Maggioni A, Linker DT, Mozaffarian D, Levy WC. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model. // *J Heart Lung Transplant.* - 2014 – V.33 – P.163–169.
338. Vlachopoulos C. Progress towards identifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction. // *J Hypertens.* 2012 – V.30 – P.19-26.

339. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
340. White H.D. Thrombolytic therapy in the elderly // *Lancet*.— 2000.— Vol. 356.— P. 2028—2030.
341. Wijns W., Kolh P., Danchin N. Guidelines on Myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Wijns W., Kolh P., Danchin N // *European heart Journal*. — 2010. — doi10.1093
342. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
343. Yang CH., Hsieh MJ, Chen C.C., Chang SH, Wang CY, Lee CH, Hsien IC. SYNTAX score: an independent predictor of long-term mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012; 23(7):445-449
344. Zhang N, Zhu W, Liu X. Research advances on frailty and acute coronary syndrome in the elderly adults// *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. -2017- №45(2)-p.174-176.
345. Zhou Q., Wang G., Gao C. Effect of ulinastatin on perioperative inflammatory response to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass// *Medical report*.-2010-№35(2)-p.107-110.
346. Hochman J, Sleeper L, Webb J. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. / Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. // *JAMA*— 2006. —Vol.295—P.2511–2515.