

*На правах рукописи*

**СЕДОВА**

**Екатерина Викторовна**

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

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

Москва - 2017

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

**Научные консультанты:**

**Палеев Филипп Николаевич**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинский наук, профессор

**Козлов Кирилл Ленарович**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Тыренко Вадим Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Военно-Медицинской Академии (Санкт-Петербург);

**Мравян Сергей Робертович** - доктор медицинских наук, профессор государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ);

**Федорец Виктор Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей медицинской практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический Университет» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации» Федерального Медико-биологического агентства России.

Защита состоится "17 " ноября 2017 года в \_\_\_ часов на заседании на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан " \_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор **С.А. Матвеев**

### **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 болезнью 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 проблемы**

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что количество осложнений у больных с острым коронарным синдромом увеличивается с возрастом. Разработаны схемы ведения и лечения пациентов, ориентация которых направлена преимущественно на возрастные 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.

**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 метаболических 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, что 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 взаимовлияния 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 метаболических 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 преастении 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 метаболическим цитопротектором (например, триметазидином) и агонистом D2/D3 рецепторов (например, пирибедилом) для нормализации нейроэндокринного 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.

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 2011-2015 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 или 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 нейрогуморальной 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 триметазида 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 апробована 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 ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 1 от 23 января 2017.

### **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 региональной научно - практической конференции Северо-западного федерального округа в рамках III Северного социально-экономического конгресса «Социальные перспективы и экологическая безопасность». Геронтология: от кардиологии к социально-экономическим 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 34 работы, из них 23 - в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в прочих изданиях, 9 тезисов докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав 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 347 источников, из них 163 иностранных авторов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

Таблица 1

#### Характеристика пациентов с ОКС с подъёмом ST и без подъёма ST по выбору стратегии лечения (абс., %)

Выбор стратегии лечения	Количество пациентов с ОКС с подъёмом ST (n=1161)		Количество пациентов с ОКС без подъёма ST (n=872)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b><u>Консервативная стратегия:</u></b>	207	17,8%	243	27,9%
<b><u>Инвазивная стратегия:</u></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><u>Из инвазивной стратегии:</u></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 подъёмом ST и n=465 без подъёма 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	73	10,0%	59	12,7%

Исследование выполнено путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включенных в исследование “GIRAFFE” на протяжении 2011-2015 гг. 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±2,2 года, мужчин - 753 чел., женщин – 249 чел.); пациентов пожилого возраста от 60 до 74 лет – 698 чел. (средний возраст 67,2±3,4 года, мужчин - 412 чел., женщин – 286 чел.); пациентов старческого возраста от 75 до 89 лет – 333 чел. (средний возраст 81,3±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 подъемом ST и ОКС без подъема ST. Данные приведены в Таблице 1.

Также пациенты были обследованы с помощью лабораторных и инструментальных методов, была 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 2.

Таблица 2 (фрагмент)

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ОКС с подъемом ST, % (n=1161)	Пациенты с ОКС без подъема 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 >=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 >=32 балла (абс.,%)	115 (19,0%), со средним 34,2±4,1 баллом, от 605 пациентов, которым проводилась ангиопластика со стентированием или АКШ	68 (21,6%), со средним 33,2±4,0 баллом, от 315 пациентов, которым проводилась 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%)

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.

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

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

**Эхокардиография (ЭхоКГ).** Эхокардиография проводилась 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 функций 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 ангиографической системе SIEMENS AXIOM Artis dFC (Германия) по методике M.Judkins. Изображение левой коронарной артерии (ЛКА) сохраняли на компакт-дисках 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.

**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 биохимическом анализаторе АВВОТТ Architect с8000 (США). Кроме того, пациентам определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПНОП) с использованием колориметрического фотометрического теста, основанного на ферментативном методе.

### ***Дизайн исследования***

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 II и ESSENCE. Она учитывает возраст, клиническую картину, изменения ЭКГ и повышение уровня

маркеров некроза миокарда. Рассчитать индекс ТІМІ проще, так как учитываются только 6 показателей, однако по точности он уступает индексу GRACE.

**Шкала GRACE** (Global Registry of Acute Coronary Events) [Fox КАА, Dabbous ОН, Goldberg R.J. 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-ІІЬ.

Гериатрический статус определялся на 4 сутки госпитализации. 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.

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.

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 (ІІ-1 $\beta$ , ІІ-4, ІІ-6, ІІ-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. 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.

С учетом выявленных закономерностей на **третьем этапе** путем применения методов компьютерной хемогеномики было проведено обоснование использования метаболического 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. Средняя точность прогноза составляла около 95% (Leave-one-out cross-validation). 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.

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 (двойная дезагрегантная терапия, включавшая аспирин 100 мг в комбинации с клопидогрелем 75 мг или

тикагрелором 180 мг), 2) бета-блокаторы (бисопролол 5 мг или метопролол 50 мг) с учётом противопоказаний, 3) нитраты (изосорбида динитрат внутривенно), 4) ингибиторы АПФ (рамприл, 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). В основе модели лежала модификация лечебных стратегий путем включения в дополнение к стандартным лечебным стратегиям приема триметазидина на протяжении первого, второго и третьего месяцев 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 преастиении 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 частей данного исследования, но вошедших в основной регистр. Модель была применена у 212 пациентов пожилого возраста (возраст от 60 до 74 лет, средний возраст  $68,1 \pm 3,5$  года, мужчин - 140 чел., женщин – 72 чел., ОКС с подъемом ST – 111 пациентов, ОКС без подъёма ST – 101 пациент) и 186 пациентов старческого возраста (возраст от 75 до 89 лет, средний возраст  $79,9 \pm 2,4$  года, мужчин - 118 чел., женщин – 68 чел., ОКС с подъемом ST – 89 пациентов, ОКС без подъёма ST – 97 пациентов), входящих в основной регистр.

#### ***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 отношения шансов (ОШ, "odds ratio"), который является одним из основных способов для описания в численном выражении того, 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].

#### **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### Возрастной анализ рисков при остром коронарном синдроме

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. 3).

Таблица 3

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*,#	3,8±0,04*,**	5,1±0,21*,**,#

\* 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

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.

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. 4).

Таблица 4

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 показала, что старческая астения вносила существенный вклад в повышение рисков смерти или развития инфаркта миокарда как в ближайший период, так и в долгосрочный (6 месяцев) период (Табл. 5).

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.

Таблица 5

Влияние возраста и старческой астении на исходы острого коронарного синдрома без подъема ST

Возрастная группа	Кол-во смертей (%) (летальность 6 месяцев)	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)

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.

***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. 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. 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 подъемом сегмента ST (n=961 человек) - среднего возраста – 598 человек, пожилого возраста – 276 человек, старческого возраста – 87 человек) и без подъема сегмента ST (n=674 человека, среднего возраста – 404 человек, пожилого возраста – 210 человек, старческого возраста – 60 человек), а также в зависимости от наличия или отсутствия старческой астении.

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.

Таблица 6

Развитие неблагоприятного исхода пациентов с ОКС с подъемом 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=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;

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 (таблицы 6 и 7).

Таблица 7

Развитие неблагоприятного исхода пациентов с ОКС без подъема 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 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. Таким образом, из полученных нами данных можно сделать вывод, что пациенты 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 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 как в группах со старческой астенией, так и без неё.

Таблица 8

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 (n=598)	Старшие возрастные группы СА- (n=156)	Старшие возрастные группы СА+ (n=207)
Число повторных реваскуляризаций (%)	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(+)

В связи с выявленными неблагоприятными исходами мы провели анализ осложнений на основе шкалы MACE у пациентов с ОКС с подъёмом ST (Табл.8) и у пациентов с ОКС без подъёма ST (табл.9), а именно определили частоту повторных реваскуляризаций, повторных ИМ, ОНМК, количество смертей в течение 1 года. 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.

Таблица 9

Развитие неблагоприятных исходов пациентов с ОКС без подъема 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 реваскуляризаций (%)	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(+)

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. 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.

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

Активация провоспалительной цитокиновой системы при различных формах ОКС, в том числе при ОКС без подъема ST и 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 нейрогуморального статуса при ОКС 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, переносящих 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.

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

Известно, что увеличение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови является характерным признаком развивающегося иммунного воспаления. Результаты исследования содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови представлены в Таблице 10.

Таблица 10

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 признаков 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 $\pm$ 4,0	109,0 $\pm$ 5,3 <sup>#</sup>	154,0 $\pm$ 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 и со старческой астенией получены более высокие значения данного цитокина по сравнению с контролем (почти вдвое на 5-е сутки от начала болевого синдрома), но различия не достигли уровня статистической значимости ни в одной временной точке исследования. В группе пациентов с выраженными признаками синдрома старческой астении, напротив, отмечено статистически значимое превышение уровня TNF- $\alpha$  по сравнению со здоровыми людьми: 187,7  $\pm$  6,5 пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома против 68,7  $\pm$  3 пг/мл в контрольной группе (p < 0,05). В динамике наблюдалась

некоторая тенденция к снижению данного показателя, тем не менее ни на 12-е, ни на 26-е сутки он не достигал референсных значений ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных можно сделать вывод, что по показателю TNF- $\alpha$  у больных с ОКС без подъема сегмента ST синдром старческой астении был провокативным по отношению к активации провоспалительной системы.

Увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови является дополнительным признаком развивающегося иммунного воспаления. Результаты исследования содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови представлены в таблице 11.

Таблица 11

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;

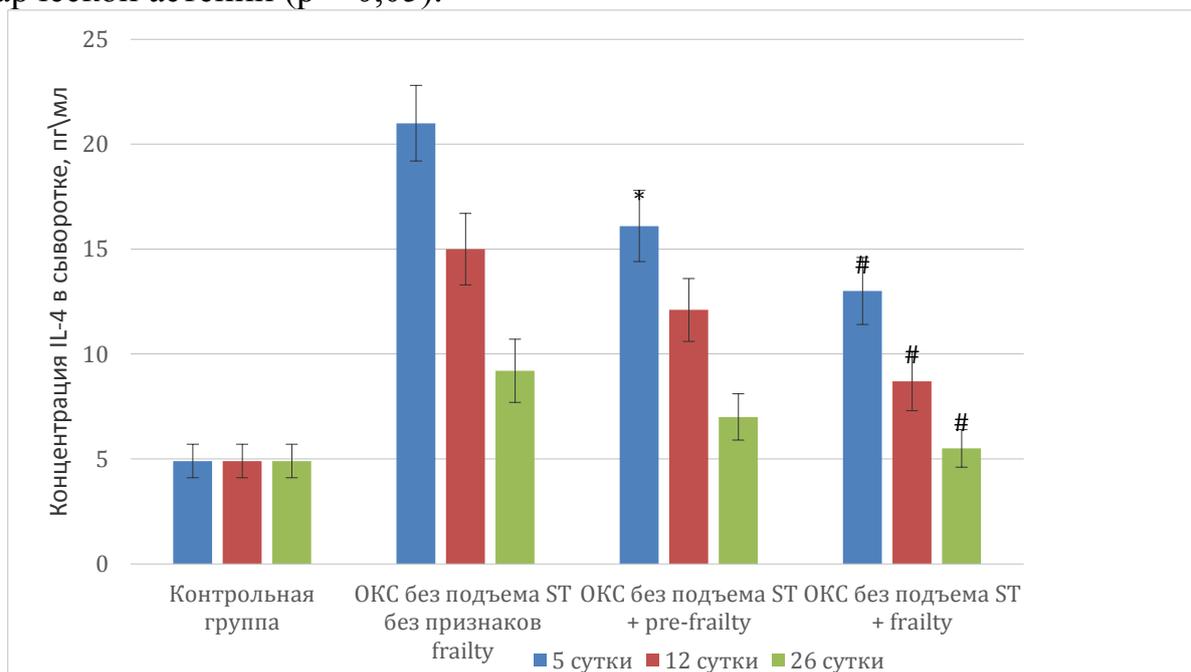
<sup>†</sup>  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

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

Несмотря на тенденцию к увеличению концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с изолированным течением ОКС и пациентов с присоединившейся старческой преастенией, статистически значимые различия с контролем получены только для группы пациентов с выраженными признаками старческой астении, на 5-е сутки от начала болевого синдрома ( $310,2 \pm 29,5$  пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома против  $178,1 \pm 21$  пг/мл в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). При этом в группе пациентов со старческой астенией снижение маркера на фоне терапии, как и в случае с TNF- $\alpha$ , не было статистически значимым, то есть сохранялось превышение уровня данного цитокина на всех временных отрезках исследования. А значит, уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с ОКС без подъема ST можно считать показательным в качестве признака развивающегося иммунного воспаления только для пациентов с выраженными признаками старческой астении.

Как видно из данных рисунка 1, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST увеличение уровня IL-4 по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистой патологии наблюдалось на 5-е и 12-е сутки от начала инфаркта миокарда. В динамике во всех группах исследования зарегистрировано снижение данного показателя (статистически значимые различия получены между временными отрезками 5-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома). Также было обнаружено, что IL-4 в группе старческой астении во всех

временных точках статистически значимо ниже, чем у пациентов без признаков старческой астении ( $p < 0,05$ ).



$p < 0,05$  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 1. 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.

Одним из признаков развивающегося иммунного воспаления является увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови. Результаты исследования содержания IL-6 в сыворотке крови представлены в таблице 12.

Таблица 12

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			
		Контрольная 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#
	12		13,0±1,6	16,4±1,7*	21,0±2,0#
	26		9,8±1,4	12,3±1,5*	15,6±1,7#

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

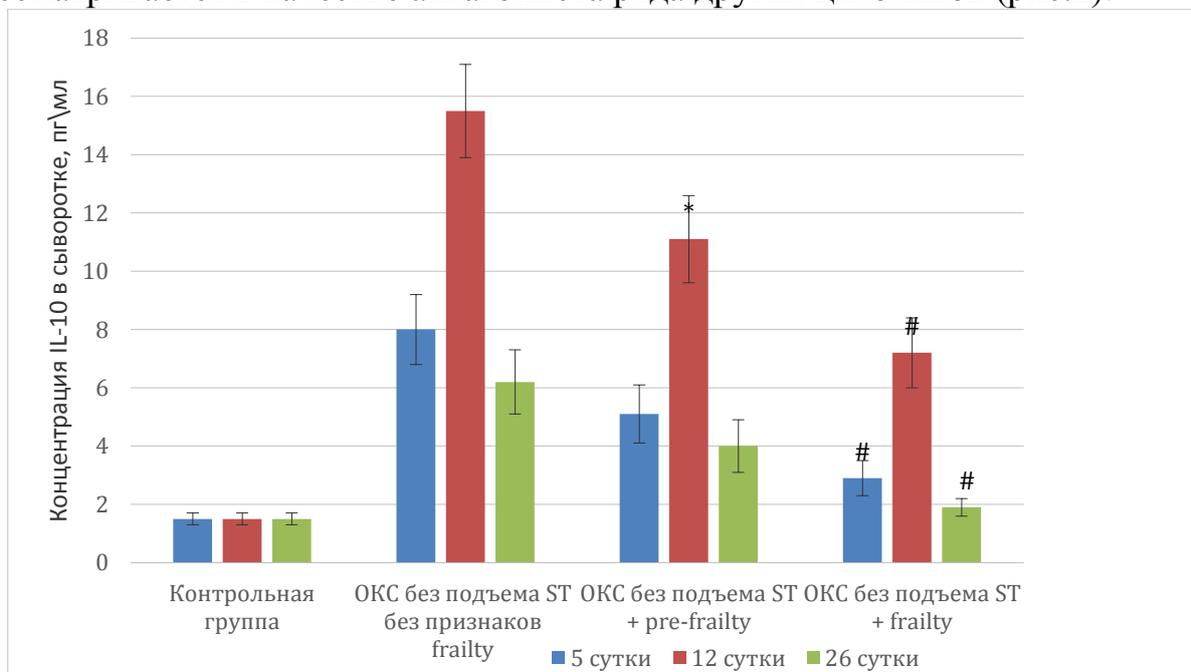
\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОКС без подъема ST без признаков frailty;

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

Нами получено статистически значимое по сравнению с группой контроля увеличение уровня IL-6 при ОКС без подъема сегмента ST на временном отрезке 5-е сутки от начала болевого синдрома:  $16,9 \pm 1,8$  пг/мл в группе

изолированного течения ОКС,  $21,1 \pm 2$  пг/мл в группе с присоединившейся старческой преастенией и  $27,4 \pm 2,5$  пг/мл в группе пациентов с ОКС и старческой астенией против  $6,9 \pm 1,1$  пг/мл у здоровых людей ( $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы). Если в дальнейшем, на фоне терапии, в группе изолированного течения ОКС происходило снижение уровня данного цитокина (различия с группой контроля не достигали уровня статистической значимости на 12-е и 26-е сутки), то у пациентов с признаками старческой преастении и старческой астении данный показатель оставался статистически значимо выше, чем у здоровых людей на протяжении всего периода наблюдений. Следовательно, уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, как один из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса.

Далее анализировался противовоспалительный цитокин IL-10, который рассматривается в качестве антагониста ряда других цитокинов (рис.2).



$p < 0,05$  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 2. Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ИМ без подъема ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома.

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. В ходе исследования нами установлено, что на 5-е сутки от начала болевого синдрома у пациентов без признаков старческой астении уровень IL-10 был более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе, составив  $8 \pm 1,2$  и  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Терапия способствовала увеличению этого

показателя на 12-е сутки от начала болевого синдрома до  $15,5 \pm 1,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), однако к 26-м суткам регистрировалось его снижение до  $6,2 \pm 1,1$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Это говорит о том, что нарастание цитокинемии, оцененное по уровню IL-10, имеет отсроченный характер: противовоспалительная цитокиновая система постепенно выходит на максимально возможный уровень активности к 12-м суткам от начала инфаркта миокарда с ее последующим снижением к 26-м суткам. Та же тенденция характерна и для пациентов с синдромом старческой преастении и синдромом старческой астении. В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-10 на 5-е и 12-е сутки от начала болевого синдрома статистически значимо был ниже, чем в группе пациентов без признаков старческой астении, а на 26-е сутки – был также ниже аналогичного показателя у больных со старческой преастенией). Таким образом, у пациентов с присоединенным синдромом старческой астении отмечен наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы, оцененный по уровню IL-10 в сыворотке крови.

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

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в отличие от больных ОКС без подъема сегмента ST уровень TNF- $\alpha$  превышал референсные значения во всех изучаемых группах на всем протяжении исследования. Так, на 5-е сутки от начала болевого синдрома превышение составляло почти 3,8 раза у пациентов без признаков старческой астении, 4,5 раза у больных со старческой преастенией и 8,2 раза у пациентов со старческой астенией ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой) (табл. 13).

Таблица 13

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.

Последующая комплексная терапия приводила к уменьшению уровня данного цитокина только в группе пациентов со старческой астенией: с  $563,1 \pm 10$  пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома до  $462 \pm 9,1$  пг/мл на 26-е

сутки ( $p < 0,05$ ), но и в конце периода наблюдения данный показатель был в 6,7 раза выше значений, зарегистрированных для пациентов без сердечно-сосудистой патологии ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов с выраженными признаками старческой астении на всех временных отрезках исследования уровень TNF- $\alpha$  был статистически значимо выше такового как в группе пациентов с изолированным течением ОКС, так и в группе пациентов с присоединившейся старческой преастенией.

На основании этих данных можно заключить: концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с ОКС с подъемом ST (как один из ключевых агентов иммунного воспаления) может служить индикатором воспалительного процесса. У пациентов из группы с выраженными признаками синдрома старческой астении выявлен наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы.

В группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами с ОКС без подъема сегмента ST и в отношении уровня IL-1 $\beta$  отмечены те же характерные особенности, что и в случае с TNF- $\alpha$ : многократное статистически значимое превышение референсных значений во всех группах исследования на всех временных отрезках. Несмотря на то что на фоне проводимой терапии к концу периода наблюдения происходило статистически значимое уменьшение уровня IL-1 $\beta$ , данный показатель оставался существенно выше, чем у здоровых людей:  $496,7 \pm 35,2$  пг/мл для пациентов без признаков старческой астении,  $525 \pm 45,3$  пг/мл для пациентов с признаками старческой преастении и  $648,5 \pm 47,4$  пг/мл для пациентов со старческой астенией против  $178,1 \pm 21$  пг/мл в контроле ( $p < 0,05$  для всех сравнений с контрольной группой). В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-1 $\beta$  был статистически значимо выше по сравнению не только с контролем, но и с пациентами без признаков старческой астении и со старческой преастенией на 5-е, 12-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома (табл. 14).

Таблица 14

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.

Соответственно, уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST может служить индикатором воспалительного процесса. При этом данный показатель статистически значимо повышался по мере увеличения степени выраженности старческой астении.

У больных ОКС с подъемом сегмента ST зафиксировано статистически значимое превышение уровня IL-4 по сравнению с показателями здоровых людей во всех временных точках исследования и во всех группах, а также его уменьшение в динамике. Как и в группе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, самые низкие значения цитокина зарегистрированы для пациентов с синдромом старческой астении, при этом в отличие от больных без подъема сегмента ST статистически значимое уменьшение показателя на фоне терапии отмечено по сравнению не только с группой пациентов без признаков старческой астении, но и с группой пациентов со старческой преастенией. В целом это указывает на выраженное снижение противовоспалительной реакции у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и наличием старческой астении (табл.15).

Таблица 15

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 $\pm$ 0,8	37,9 $\pm$ 3,0	29,0 $\pm$ 2,5	22,9 $\pm$ 1,9 <sup>#</sup>
	12		27,0 $\pm$ 2,4	21,7 $\pm$ 1,9	15,7 $\pm$ 1,8 <sup>#</sup>
	26		16,5 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 1,5	10,0 $\pm$ 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

Что касается уровня IL-6, во всех временных точках во всех группах исследования и он был выше, чем у людей без основного сердечно-сосудистого заболевания. Так, у пациентов без признаков старческой астении на 5-е сутки от начала болевого синдрома он превышал аналогичный показатель в контрольной группе почти в 4,9 раза ( $p < 0,05$ ), а в группе пациентов со старческой астенией – почти в 12 раз, составив ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, с группой пациентов без признаков старческой астении, а также с группой пациентов со старческой преастенией). Несмотря на статистически значимое снижение в динамике, на 26-е сутки уровень IL-6 не достиг референсных значений ни в одной из групп пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST ( $p < 0,05$  для всех сравнений). В группе пациентов с выраженными признаками

синдрома старческой астении уровень IL-6 статистически значимо был выше такового у пациентов без астении и со старческой астенией на 5-е, 12-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома ( $p < 0,05$ ). Отметим, что у пациентов из группы с синдромом старческой астении выявлен наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы по сравнению с больными без признаков старческой астении и с признаками преастении, а также с людьми без основного сердечно-сосудистого заболевания (Табл.16).

Таблица 16

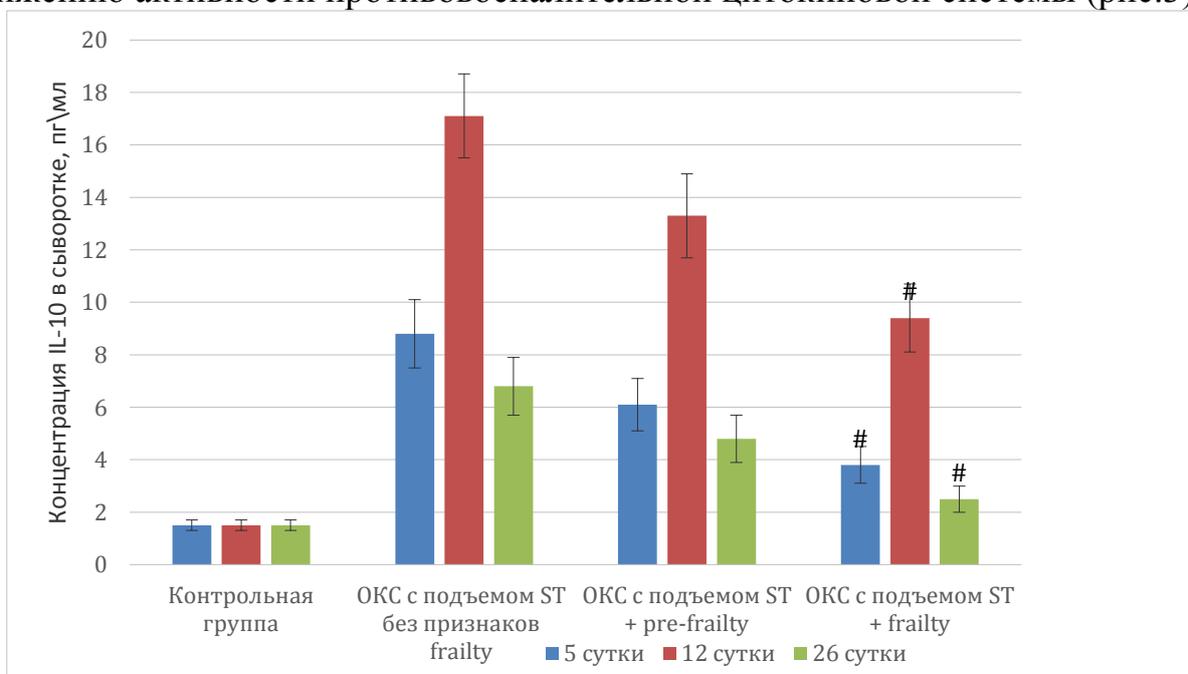
Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ОКС с подъемом ST от степени выраженности старческой астении и времени, прошедшего от момента начала болевого синдрома

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

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST уровень IL-10 менялся с теми же характерными особенностями, что и у пациентов с ОКС без подъема ST. Следовательно, присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению активности провоспалительной цитокиновой системы (рис.3).



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

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

Рисунок 3. 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.

## Сочетанное применение цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов при оказании помощи при остром коронарном синдроме людям пожилого и старческого возраста

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.

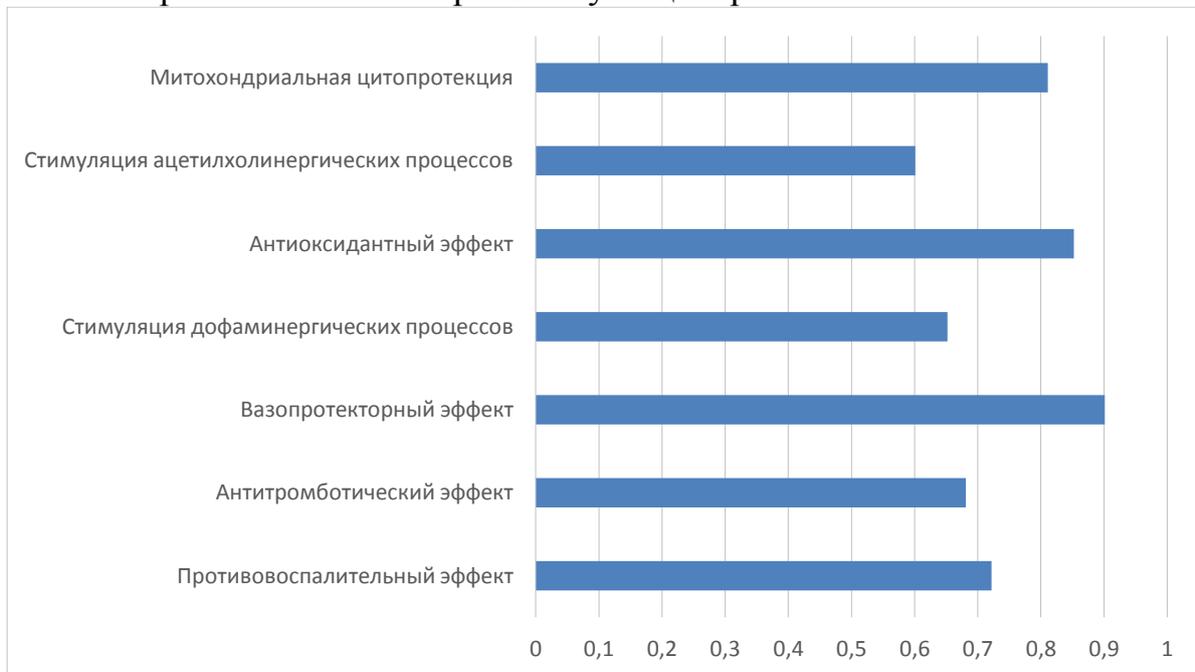


Рисунок 4. Избранные виды потенциальной биологической активности триметазидина (P<sub>a</sub>).

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. Проведен скрининг плеiotропных эффектов триметазидина и пирибедила. Данные, полученные при скрининге, представлены на рис. 4 и 5 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  $P_i$  ( $P_i < 0,03$ ).

Наиболее важными плеiotропными эффектами триметазидина явились митохондриальная цитопротекция, стимуляция ацетилхолинергических препаратов, антиоксидантный эффект, стимуляция дофаминергических процессов, вазопротекторные, антитромботический и противовоспалительный эффекты. Наиболее важными плеiotропными 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 плеiotропного действия в отношении нормализации нейроиммуноэндокринных взаимоотношений. Особое значение следует придать предсказанному плеiotропному эффекту пирибедила активировать противовоспалительный статус (вероятность наличия активности составила  $P_a = 0,702$ ), а также плеiotропному эффекту триметазидина, способствующему нормализации дофаминергического ( $P_a = 0,665$ ) и ацетилхолинергического ( $P_a = 0,601$ ) баланса.

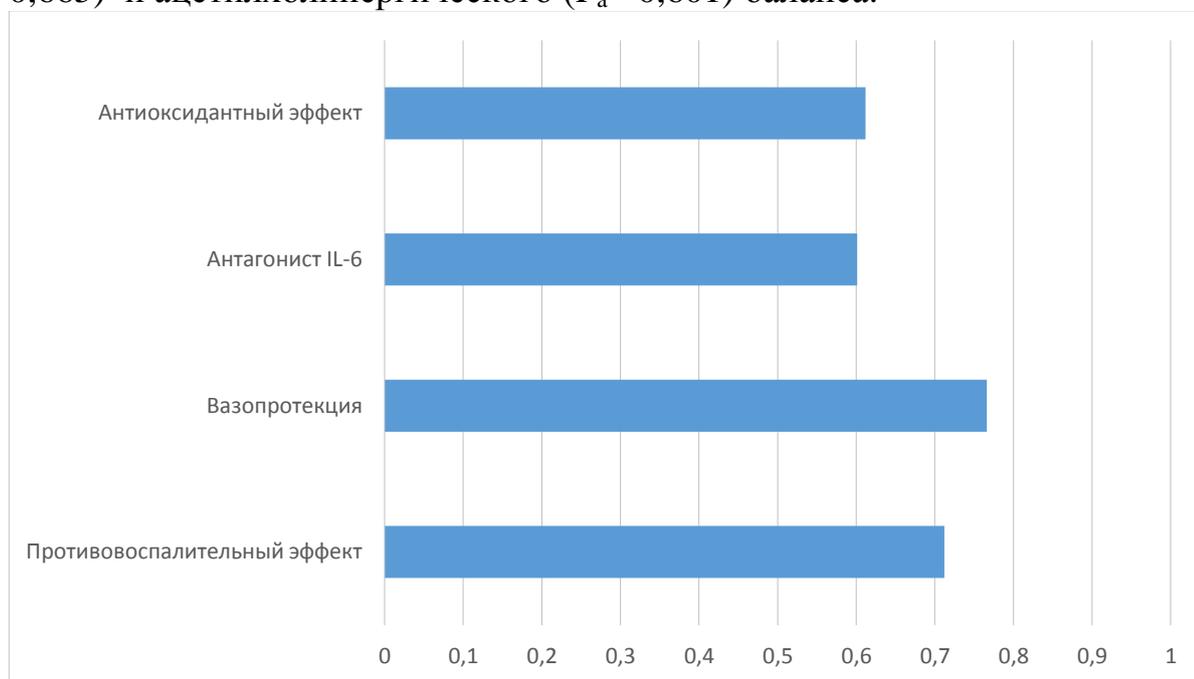


Рисунок 5. Избранные виды потенциальной биологической активности пирибедила ( $P_a$ ).

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

дисбаланс. В рамках нашего исследования мы сделали заключение, что синдром старческой астении усугубляет развитие 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 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 – из легкой в умеренную и из умеренной в тяжелую (на 21,6% и 18,9%, соответственно) (таблица 17).

Таблица 17

Старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС (доля пациентов с определенным состоянием здоровья, %)

Состояние пациентов по индексу старческой астении	В момент развития ОКС		Через 1 месяц		Через 6 месяцев	
	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила	Модель стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила	Модель 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 триметазидина 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 ( $p < 0,05$ ).

В отношении синдрома мальнутриции были получены следующие данные (Табл. 18).

Таблица 18

Мальнутриция у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС (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.	$19,1 \pm 0,4^{\#}$	$22,4 \pm 0,5^{*,\#}$
Через 6 мес.	$14,7 \pm 1,4^{\#,o}$	$21,9 \pm 0,6^{*,\#}$

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

В динамике наблюдения при изначально одинаковой степени выраженности когнитивных расстройств 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. 19).

Таблица 19

Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС (баллы)

Период наблюдения	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазидина и пирибедила
Исходный уровень	$23,2 \pm 1,1$	$23,9 \pm 0,8$
Через 6 мес.	$17,2 \pm 1,0^{\#}$	$22,2 \pm 1,4^*$
Через 1 год	$12,3 \pm 1,6^{\#,o}$	$19,8 \pm 0,6^{*,\#}$

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

Полученные клинические данные коррелировали с уровнем нейрогуморального дисбаланса. Между риском развития ОКС и коронарной смертью при годичном 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 нейрогуморального ремоделирования после применения сочетанных цитопротекторов, мы выбрали показатели

фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина – 6, как наиболее чувствительных и наглядных провоспалительных цитокинов (табл.20).

Таблица 20

Нейрогуморальный статус у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом

Период наблюдения	Показатель			
	TNF-а		IL-6	
	Модель применения стандартной терапии	Модель дополнительного применения триметазида и пирибедила	Модель применения 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.

У пациентов, которые дополнительно применяли триметазидин и пирибедил, степень нейрогуморального дисбаланса была выражена меньше, что подтверждается более благоприятным профилем динамики показателей TNF-а и IL-6 в сыворотке крови в первые недели от начала острого коронарного синдрома. Через три недели от начала острого коронарного синдрома происходила нормализация нейрогуморального статуса, чего не наблюдалось при ведении пациентов по стандартной модели.

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 (табл.21).

Таблица 21

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

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.

### **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.

#### ***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 следует, 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.

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 краткого- 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.

### **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 риск

развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно в группе пациентов с острым коронарным синдромом.

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 нейрогуморальный статус, усиливая прооксидантные и нейроиммуновоспалительные процессы.

При исследовании нами нейрогуморального статуса при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST 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, 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). Следовательно, 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, 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 подъёма 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.

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

При изучении концентрации IL-6 выявилось следующее: 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 подъёма 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 прокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы у больных ОКС без подъёма ST и с подъёмом 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 подъёма 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 подъёма 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 подъёма 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 подъёма ST, так и у пациентов с ОКС с подъёмом 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 нейроиммуноэндокринной 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. 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.

### **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]. 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 триметазидина 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]. 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 4).

В настоящем исследовании проанализирована возможность применения этих препаратов. 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.



Рисунок 4. Эффекты модели сочетанного применения миокардиальных цитопротекторов при оказании помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом.

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, 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 гипертензия) или клиники стенокардии в анамнезе; частотой пульса  $>100$  ударов в минуту. Наличие старческой астении 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 саркопии, мальнутриции и когнитивных расстройств при возникновении острого коронарного синдрома, а также для оценки 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 ацетилинхолин- и дофаминергического дефицита, в частности - сочетания метаболического цитопротектора и агониста D2/D3 рецепторов, позволяет достоверно изменить структуру старческой астении.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации из Перечня ВАК

1. **Седова Е. В.**, Козлов К. Л., Алексеева Н.С., Жук В. С., Долхонова Т. В., Богачев А. А. Организационные аспекты проведения неотложной ангиопластики пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Скорая медицинская помощь. – 2010. - № 4. – С. 18-24.

2. Манченко И.В., **Седова Е.В.**, Обрезан А.Г. Сравнительная характеристика методов интервенционного ведения больных со стенозом ствола левой коронарной артерии или многососудистым поражением: коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство? // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2010. - № 4. - С. 51-58.

3. **Седова Е.В.**, Козлов К.Л., Жук В.С., Алексеева Н.С. Рентгенэндоваскулярное лечение при неотложных состояниях у пациентов пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом // Скорая медицинская помощь. – 2011. – Т.12, № 4. – С. 49-52.

4. **Седова Е.В.**, Козлов К.Л., Жук В.С., Алексеева Н.С., Арсенова Н.А., Богачев А.А., Петров А.Н., Асадулаев Ш.М. Рентгеноэндоваскулярная диагностика при неотложных состояниях у пациентов пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом // Скорая медицинская помощь. 2011. Т. 12. - №1. - С. 41-44.

5. Петров А.Н., **Седова Е.В.**, Асадулаев Ш.М., Головчанский Р.О., Козлов К.Л. Особенности и осложнения гемостаза у пациентов после проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств // Кардиология в Беларуси. - 2011. - № 5 - С. 146-147.

6. **Седова Е.В.**, Алексеева Н.С., Козлов К.Л., Долхонова Т.В., Богачев А.А. Время «door-to-balloon» как показатель качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в стационаре с круглосуточно работающей ангиографической лабораторией // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2011. - № 24. -С. 103-104.

7. Козлов К.Л., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б., **Седова Е.В.**, Рыбин Е.В., Смолянинов А.Б., Адылов Ф.Ш., Алексеева Н.С. Опыт этапной гибридной реваскуляризации пациента пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом// Клиническая геронтология. – 2013. - № 5-6. – С. 46 -48.

8. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б., **Седова Е.В.** Гибридная реваскуляризация как метод выбора при многососудистом поражении коронарного русла с вовлечением передней межжелудочковой артерии у пациентов пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. – 2013. - № 5-6. – С. 28-32.
9. Китачев К.В., Сазонов А.Б., Козлов К.Л., Петров К.Ю., Слюсарев А.С., **Седова Е.В.** Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Успехи геронтологии. - , 2013. – Т. 26, № 2. - С. 292-296.
10. Козлов К.Л., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б., **Седова Е.В.** Гибридные методы в хирургическом лечении заболеваний сердца у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. - С. 368-372.
11. **Седова Е.В.**, Линькова Н.С., Кветная Т.В., Коновалов С.С. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма // Успехи геронтологии. - 2013. - Т. 26, № 4. - С. 610-613.
12. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., **Седова Е.В.**, Кравчук В.Н., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б. Значение и роль рентгенэндоваскулярных методов в диагностике и лечении генерализованного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. – 2014. - № 5-6. С. 35-40.
13. Солдатов В.М., Пальцева Е.М., **Седова Е.В.**, Полякова В.О., Линькова Н.С. Роль сигнальных молекул эндотелия в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний // Успехи геронтологии. 2015. - Т. 28., № 1. - С. 29-36.
14. Пальцев М.А., Солдатов В.М., Пальцева Е.М., Линькова Н.С., Полякова В.О., **Седова Е.В.**, Мурсалов С.У., Кветной И.М. Экспрессия сигнальных молекул в эндотелии аорты при старении и атеросклерозе // Молекулярная медицина. – 2015. - №5. – С. 12-15.
15. Зарудский А.А., Перуцкая Е.А., Перуцкий Д.Н., Процаев К.И., **Седова Е.В.** Влияние старческой астении на качество жизни у пациентов с ХСН 65 лет и старше (статья из перечня ВАК)// Современные проблемы науки и образования. – 2015.- №4.-С.326
16. Чижова М.А., Хаммад Е.В., Мурсалов С.У., **Седова Е.В.** Изучение уровней содержания сигнальных молекул в сыворотке крови при ишемической болезни сердца, железодефицитной анемии и их сочетании у больных пожилого возраста (статья из перечня ВАК)// Современные проблемы науки и образования. – 2015.- №6.-С.99
17. Болховитина О.А., Хаммад Е.В., **Седова Е.В.**, Мурсалов С.У. Специфические молекулярные биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести сердечно-сосудистой патологии// Современные проблемы науки и образования. – 2015.- №6.-С.108
18. Мурсалов С.У., Хаммад Е.В., **Седова Е.В.** Неспецифические биомаркеры полиморбидного сердечно-сосудистого континуума// Современные проблемы науки и образования. – 2015.- №6.-С.101
19. Мурсалов С.У., Хаммад Е.В., **Седова Е.В.**, Чижова М.А. Формирование полиморбидности путем развития оксидативного дисбаланса при соматической патологии, не имеющих общих патофизиологических механизмов развития и их молекулярные маркеры// Современные проблемы науки и образования. – 2015.- №6.-С.100
20. Хмельницкий А.В., Белоусова О.Н., **Седова Е.В.** Особенности нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца старших возрастных групп, которым показано плановое аорто-коронарное шунтирование// Современные проблемы науки и образования. – 2017.- №2.-С.15
21. Хмельницкий А.В., **Седова Е.В.**, Белоусова О.Н., Козлов К.Л. Влияние синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения у пациентов с острым коронарным синдромом// Современные проблемы науки и образования. – 2017.- №3.- С.17
22. **Седова Е.В.**, Палеев Ф.Н., Козлов К.Л., Коршун Е.И. Влияние острого коронарного синдрома на формирование и прогрессирование синдрома старческой астении // Клиническая геронтология. – 2017.-№ 3-4 -с.23

23. **Седова Е.В.**, Палеев Ф.Н., Прощаев К.И., Коршун Е.И. Нейроиммуноэндокринные механизмы формирования неблагоприятного гериатрического статуса у больных острым коронарным синдромом// Альманах клинической медицины. – 2017;45(3):225-233

*Статьи в прочих журналах*

24. Кудряшова Л.С., Титова Т.С., Прощаев К.И., **Седова Е.В.**, Козлов К.Л. Роль саркопении в течении периоперационного периода у лиц пожилого возраста, перенесших аорто-коронарное шунтирование: состояние проблемы и пути ее решения // Геронтология. – 2014. – № 4 - С. 360-372.

25. Титова Т.С., Кудряшова Л.С., Прощаев К.И., **Седова Е.В.**, Козлов К.Л. Влияние синдрома мальнутриции на течение и хирургическое лечение ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста: состояние проблемы и пути ее решения // Геронтология. – 2014. – № 4 - . С. 373-389.

*Тезисы докладов*

26. Хубулава Г.Г., Ерофеев А.А., Юрченко Д.Л., Китачёв К.В. **Седова Е.В.** и др. Возможности хирургического лечения экстракраниальных стенозов сонных артерий у больных пожилого и старческого возраста // Матер. I науч. практ. конф. с междунар. участием, посв. памяти Э.С. Пушкиной. – 2005. – С. 126-128.

27. **Седова Е.В.**, Шофер Й. Прогностические факторы ранних послеоперационных осложнений при эндоваскулярном лечении стенотических поражений экстракраниального сегмента сонных артерий у пациентов различных возрастных групп // Матер. X ежегод. НПК Центра сердеч. медицины «Черная речка». «Реабилитация больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосуд. системы» – СПб. – 2006. – С. 138-140.

28. **Седова Е.В.** Влияние возраста на риск ранних послеоперационных осложнений после эндоваскулярного лечения стенотических поражений экстракраниального сегмента сонных артерий // Материалы III регион. НПК СЗФО «Проблемы геронтологии и гериатрии». – Сыктывкар – 2006. – С. 55-56.

29. **Седова Е.В.**, Алексеева Н.С. Ангиографические методы исследования у пациентов пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом // Матер. конфер. «Актуальные вопросы внутренних болезней», посвящ.100-летию СПб Гос.мед.акад. им. И.И.Мечникова и 100-летию проф. А.А. Кедрова. – СПб. – 2007. - С. 60-61.

30. **Седова Е.В.**, Алексеева Н.С., Титков А.Ю. Комплексный подход к обследованию и лечению пациентов пожилого и старческого возраста с генерализованным атеросклерозом // Матер. II регион. НПК СЗФО в рамках III Северного соц.-экономич. конгресса «Соц. перспективы и экол. безопасность». Геронтология: от кардиологии к социально-экономич. аспектам. – Сыктывкар – СПб.: ГО РАН. –2007 - С. 63-67.

31. **Седова Е.В.**, Алексеева Н.С., Богачев А.А. Эндоваскулярное лечение первых ста инфарктов в кардиоклинике // Первая НПК с межд. участ. Актуал. вопросы интервен. радиологии. окт. 2010.СПб. - С.21-22.

32. **Седова Е.В.**, Алексеева Н.С., Долгонова Т.В. Богачев А.А. Время «door-to-balloon» при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента st в условиях частной кардиологической клиники // Первая НПК с межд. участ. Актуал. вопросы интервен. радиологии. окт. 2010.СПб. С.21-22.

33. **Седова Е.В.**, Козлов К.Л., Прощаев К.И., Коршун Е.И. Оценка вклада синдрома старческой астении в повышение рисков смерти при ОКС в долгосрочной перспективе// Форум «Старшее поколение»- 2017 г. – С. 90

34. **Седова Е.В.**, Козлов К.Л., Прощаев К.И., Коршун Е.И. The impact of the frailty syndrome of patients with acute coronary syndrome of the outcomes depending on the chosen treatment// The European Society of Cardiology Congress – 2017.- p.34

**СЕДОВА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА** ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У  
ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ: ДИАГНОСТИКА И  
ЛЕЧЕНИЕ // Автореф. дисс. ... доктора. мед. наук.: 14.01.04 – М., 2017. – 46 с.

---

Подписано в печать « » \_\_\_\_\_ 2017. Формат 60\*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ \_\_\_\_\_.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО "Принт-Экспресс"

197376, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5, лит. А