

На правах рукописи

ЛИТВИНОВА ЛИАНА НОДАРОВНА

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА
ПРИ СИНДРОМЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ**

14.01 30– геронтология и гериатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Горелик Светлана Гиршевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Арьев Александр Леонидович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности, профессор

Доктор медицинских наук, доцент

Седова Екатерина Викторовна

Акционерное общество «КардиоКлиника», главный врач, г. Санкт-Петербург

Ведущая организация:

Автономная научная некоммерческая организация высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д208.072.16 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://www.rsmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 201 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Ларина Вера Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

С ростом средней продолжительности жизни населения увеличивается число оперативных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста. Данный факт также повышает операционные риски у такой группы пациентов, учитывая утрату организмом способности к адекватному и полному реагированию на стрессовую реакцию [Федоровский Н.М., соавт., 2003; Bailey С.Е., Parikh А.А., 2018]. Поэтому вопрос стратификации операционного риска у данной категории больных представляется актуальным, учитывая, что традиционные методы по многим позициям недостаточны [Овечкин А.М., соавт., 2001, Федоровский Н.М., соавт., 2003; Rothrock R.J., 2018].

В настоящее время работа нервной, эндокринной и иммунной систем определяется единым понятием нейроиммуноэндокринные взаимодействия. Представления о таком механизме работы этих систем активно развиваются и приносят определенный важный вклад в понимание закономерностей функционирования организма как в пределах нормы, так и при иммунопатологических, нервно-психических и эндокринных расстройствах [Корнева Е.А., 2003, Кветной И.М., 2012].

По последним данным принято считать, что нарушение нейро-гуморальных и иммунных взаимодействий лежит в основе патологических реакций, возникающих при развитии операционного стресса. Выявление уровней линейки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10), ФНО-альфа в сыворотке крови и глюкокортикоидных гормонов может стать перспективным при стратификации операционных рисков [Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А., 2016].

В гериатрии принят синдромальный подход ведения пациентов старших возрастных групп [Шабалин В.Н., 2009, Weber P., 2012]. Однако терапевтическое сопровождение таких больных вызывает всегда много вопросов и трудностей, так как не по всем параметрам имеются научно доказанные и подтвержденные данные к ведению пациентов старших групп. Вместе с тем, до настоящего времени практически не изучены различные клинко-патофизиологические аспекты формирования и профилактики такого состояния, как синдром старческой астении («старческое одряхление», «старческая дряхлость») (англ. frailty) [Горелик С.Г., 2011], ассоциированных с ним гериатрических синдромов при операционном стрессе. Это приобретает особую значимость в связи с утверждением Министерством здравоохранения Российской Федерации новых «Порядков оказания медицинской помощи» по профилю «гериатрия» (приказ МЗ РФ от 29.01.2016 № 38н), в соответствии с которыми ключевым звеном в системе оказания гериатрической помощи становится выявление, лечение и профилактика синдрома старческой астении [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2013, 2016; Ткачёва О.Н., 2015]. Наличие полиморбидности, присоединение синдрома старческой астении (frailty), который сопровождается снижением независимости в повседневной жизни и трудоспособности, возрастные изменения нейрогуморальной системы увеличивают частоту осложнений при развитии операционного стресса [Фролова Е.В. и соавт., 2010; Eamer G, Al-Amoodi M.,

2018]. Кроме того, совокупность этих факторов резко ограничивает резервные возможности восстановления организма и усугубляет течение сопутствующих патологий, среди которых наиболее часто встречаются кардиологические заболевания [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2011; TopinkovaE., 2012].

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

Степень разработанности темы

Накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о том, что операционный риск у пациентов увеличивается с возрастом. По материалам изученной литературы подтверждается высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов старших возрастных групп. Определены глюкокортикоидные реакции, оксидативный стресс при операционном стрессе у пациентов с разными видами проводимого наркоза. Однако в наименьшей степени исследованы вопросы влияния обмена кортизола и оксидативного стресса на развитие гемодинамических инцидентов при операционном стрессе. Еще меньше данных имеется о влиянии синдрома старческой астении на механизмы обмена кортизола, реакцию оксидативного стресса и риска развития гемодинамических инцидентов у пациентов старшего возраста при операционном стрессе.

Цель исследования: изучить нейрогуморальные особенности операционного стресса у пациентов пожилого возраста при синдроме старческой астении.

Задачи исследования:

1. Изучить уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с синдромом старческой астении при развитии операционного стресса.
2. Изучить уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с синдромом старческой астении при развитии операционного стресса.
3. Проанализировать особенности обмена кортизола у пациентов с синдромом старческой астении при развитии операционного стресса.
4. Установить взаимосвязь частоты развития гемодинамических инцидентов с наличием синдрома старческой астении.
5. Предложить подходы к стратификации операционного риска с учётом влияния синдрома старческой астении на нейрогуморальные механизмы.

Научная новизна

Впервые в результате нашего исследования дано патофизиологическое обоснование взаимовлиянию старческой астении при развитии операционного стресса на формирование гериатрического статуса пациентов. Показано, что в основе этих процессов лежит нейрогуморальный дисбаланс.

Впервые было доказано, что снижение адаптационных реакций у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалось в 1,2 раза по

сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении и в 1,6 раз по сравнению с пациентами среднего возраста. Впервые выявлено, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у пациентов пожилого возраста, что выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 (по сравнению с нормой в 2,7 раза) и угнетения синтеза иммунорегуляторного ИЛ-2 (в 1,3 раза), что в свою очередь, снижает активность Т-клеточного звена иммунитета. Впервые доказано, что синдром старческой астении носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе, что количественно подтверждается при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови как провоспалительного ИЛ-6, так и ФНО-а.

Впервые выявлено, что у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении при развитии операционного стресса уровень ИЛ-10 достоверно снижается по сравнению с пациентами среднего возраста в 1,9 раз, и по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении в 1,4 раза, что приводит к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

Впервые выявлено, что особенностью состояния обмена кортизола на операционный стресс у пожилых больных со старческой астенией является то, что повышение уровня кортизола у пациентов с синдромом старческой астении спустя 4 часа после оперативного вмешательства сопровождалось недостаточной активацией стресс-протективной рецепции.

Впервые показано, что для пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении было характерно развитие избыточных гипертензивных реакций, в меньшей степени – гипотензивных и нарушения сердечного ритма и проводимости, а у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалась обратная тенденция – для них было характерно развитие гипотензивных реакций, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда. Частота развития вышеперечисленных инцидентов зависела от возраста и наличия синдрома старческой астении.

Теоретическая и практическая значимость

Выявление дисбаланса продукции интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 может свидетельствовать о слабой адаптационной реакции иммунного ответа при операционном стрессе у пациентов с синдромом старческой астении, что выявляется депрессивным эффектом на интерлейкиновый профиль этой группы пациентов. Функции защитных систем организма при развитии операционного стресса определяются с помощью оценки обмена кортизола – уровня кортизола, активности ГКР III/ГКР II, что необходимо учитывать при оценке рисков операционного стресса у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой

астении, которые наиболее подвержены иммунодепрессии во время оперативного вмешательства.

Выявление синдрома старческой астении у пациентов пожилого возраста при развитии операционного стресса необходимо для оценки риска развития гемодинамических инцидентов, так как синдром старческой астении имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с развитием послеоперационной ишемии миокарда у пациентов с синдромом старческой астении ($r=0,82$; $p<0,05$) и статистически значимую сильную положительную связь с развитием гипотензивных реакций ($r=0,88$; $p<0,05$). Частота развития таких гемодинамических инцидентов, как гипотензивные реакции, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда явно выше в группе с операционным риском III по шкале оценки состояния пациента Goldman и степени риска IV по шкале оценки состояния пациента МНОАР (Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов) и значительно выше в группах пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, которых было большинство в группах с наивысшим операционным риском. Синдром старческой астении имеет непосредственное неблагоприятное влияние на развитие кардиальных осложнений и увеличение степени операционного риска, что необходимо учитывать при операционном стрессе у пациентов старших возрастных групп.

Методология и методы диссертационного исследования

В соответствии с поставленными задачами выявление синдрома старческой астении проводилось с помощью комплексной гериатрической оценки.

Исследование состояло из нескольких частей. На первом этапе исследования оценили особенности иммунного ответа - изучали уровень ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. В ходе второго этапа исследования были изучены особенности глюкокортикоидного обмена кортизола с позиций исследования стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов. На третьем этапе были оценены гемодинамические инциденты и оценена степень операционного риска. В ходе операции проводился интраоперационный гемодинамический мониторинг с помощью мониторинговых системы фирмы «Draeger» (Германия). Для оценки влияния синдрома старческой астении на операционный риск пациенты были исследованы по шкале оценки состояния пациента Goldman и шкале оценки операционного риска МНОАР.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Синдром старческой астении в условиях операционного стресса носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным характером повышения ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-а на различных этапах операционного стресса.

2. У пациентов со старческой астенией в условиях операционного стресса наблюдается подавление активности противовоспалительного звена по сравнению с неимеющими старческую астению людьми, что проявляется снижением активности ИЛ-2 и ИЛ-10.

3. Особенностью состояния обмена кортизола на операционный стресс у пожилых больных со старческой астенией является то, что повышение уровня кортизола у пациентов с синдромом старческой астении спустя 4 часа после оперативного вмешательства сопровождалось недостаточной активацией стресс-протективной рецепции.

4. Синдром старческой астении у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе является самостоятельным фактором увеличения частоты развития таких гемодинамических инцидентов как гипотензивные реакции, нарушения сердечного ритма и проводимости и периоперационная ишемия миокарда.

5. Цитокиновый дисбаланс и нарушение обмена кортизола являются дополнительными факторами повышения операционного риска при его стратификации у пациентов со старческой астенией.

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертации доложены и обсуждены на 15-ой конференции Аспирантов и молодых ученых (Белгород, 2017), на Конференции к 15-летию кафедр геронтологии и гериатрии БелМАПО (Беларусь, Минск, 2016), Всероссийской конференции с международным участием (Белгород, 2015), на Ежегодной научной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Ярославль, 2015), на I научно - практической конференции с международным участием (Новосибирск, 2014) и апробированы на межкафедральном заседании ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА (Москва, 21.05.2018 г. №5/2).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности городской больницы № 1 (г. Белгород), многопрофильного медицинского центра «Международная клиника гемостаза» (г. Москва), кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО «Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва).

Личный вклад автора

Автор непосредственно производила сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 85%.

Связь с научно-исследовательскими проектами

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 - в журналах из перечня ВАК Минобразования РФ, 7 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст

диссертации представлен на 147 страницах и содержит 14 таблиц, 5 рисунков. Список литературы включает 215 источников, из них 75 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов

В ходе диссертационного исследования нами были рассмотрены нейрогуморальные особенности операционного стресса при синдроме старческой астении.

Всего в настоящее исследование было включено 346 человек: 239 пациентов пожилого возраста и 107 пациентов – среднего периода с сентября 2013 года по декабрь 2015 года включительно. Исследование проводилось на базе муниципальной городской клинической больницы № 1 г. Белгорода.

Пациенты пожилого возраста были разделены на 2 группы:

Первую группу составили 115 человек с синдромом старческой астении (средний возраст $69,4 \pm 1,2$ лет, мужчин 49 человек, женщин 66 человек).

Вторую группу составили 124 пациента без синдрома старческой астении (средний возраст $68,8 \pm 1,0$ лет, мужчин 55 человек, женщин 69 человек).

В контрольную группу вошло 107 человек среднего возраста (средний возраст $54,1 \pm 0,5$ лет, мужчин 50 человек, женщин 57 человек).

Критерии включения: пациенты, которым было проведено экстренное оперативное вмешательство на органах брюшной полости, которые имели сердечно-сосудистую патологию в виде АГ, ИБС и/или ХСН, при операциях использовалась эндотрахеальная анестезия.

Критерии исключения: пациенты, имевшие онкологические заболевания, хроническую сердечную недостаточность IV функционального класса, выраженную (терминальную) степень синдрома старческой астении, а также пациенты, оперировавшиеся с применением регионарной (спинальной) анестезии.

Все группы были сопоставимы по полу, нозологическим характеристикам, видам оперативных вмешательств и анестезиологических пособий.

Все пациенты соответствовали II-IV группе анестезиологического риска по классификации ASA. **Шкала Американской Ассоциации Анестезиологов (American Association of Anaesthetists - ASA)** основана на субъективном распределении больных на категории, представленные пятью подгруппами, зависящими от соответствия тяжести состояния пациента объему запланированного вмешательства. Пациентов оценивали по шкале физического состояния пациента перед операцией МНОАР (Московское научное общество анестезиологов – реаниматологов). Пациенты соответствовали II-III группе кардиального риска по классификации Goldman.

Каждый пациент имел сопутствующее заболевание: неврологическое, урологическое, дыхательной системы, эндокринологическое или сочетанные (более 3х систем, включая основные заболевания по ЖКТ и ССС).

Диагнозы были поставлены согласно международным и национальным рекомендациям и по критериям Всемирной организации здравоохранения.

Общая характеристика больных по существующим патологиям представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных по патологиям (%)

Патологии	Возраст	
	Средний (n=107)	Пожилой (n=239)
<u>Основной хирургический диагноз при поступлении:</u>		
Острый аппендицит	35,2	9,5
Острый холецистит	22,5	19,7
Острый панкреатит	19,3	14,9
Перфоративная язва желудка и 12-пёрстной кишки	15,3	19,2
Острая кишечная непроходимость	3,2	18,9
Ущемлённая паховая/пупочная грыжа	4,5	17,8
<u>Основной диагноз по сердечно-сосудистой системе:</u>		
Артериальная гипертензия	34,2	22,5
ИБС. Стенокардия напряжения	9,4	11,2
ИБС. ПИКС	3,1	5,6
ИБС. Стенокардия напряжения + АГ	32,9	39,7
ИБС. ПИКС +АГ	20,4	21,0
<u>Сопутствующие заболевания:</u>		
Неврологические заболевания	14,6	17,8
Урологические заболевания	27,1	24,5
Заболевания дыхательной системы	35,6	11,6
Эндокринологические заболевания	19,5	15,2
Сочетанные заболевания (более 3х систем, включая основные заболевания по ЖКТ и ССС)	3,2	30,9
<u>Хроническая сердечная недостаточность:</u>		
ХСН I функционального класса	55,3	39,6
ХСН II функциональный класс	25,1	24,6
ХСН III функциональный класс	19,6	35,8

Каждому пациенту на данном отделении проводились общеклинические лабораторные исследования. Проводили инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, консультации необходимых специалистов.

Дизайн исследования

Настоящее исследование реализовано в трех направлениях:

В ходе **первого направления исследования** были оценены особенности иммунного ответа. Для оценки цитокинового профиля в настоящем исследовании изучали уровень ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, СРБ. Увеличение концентрации ФНО альфа и ИЛ-1 является характерным признаком иммунного воспаления. ИЛ-2 - медиатор воспаления и иммунитета и продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию, так и необходим для пролиферации Т-клеток и других процессов, регулирующих иммунный ответ, что важно для оценки Т-клеточного иммунитета. ИЛ-6 - интерлейкин, который

стимулирует иммунный ответ, может действовать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин. ИЛ-10 относится к противовоспалительным цитокинам и продуцируется Т-клетками. Его действие рассматривается в качестве антагониста ряда других цитокинов, так как он подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО. По результатам определения его концентрации возможно сделать вывод об адаптационных противовоспалительных реакциях организма. С-реактивный белок - белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы. СРБ используется как индикатор воспаления. Для анализа полученных данных было вычислено соотношение ИЛ-2/ИЛ-1. Проведен сравнительный анализ для всех групп пациентов.

Исследования всех биохимических показателей проводились на следующих трёх этапах: 1-й - исходный уровень; 2-й - во время проведения операционного разреза; 3-й - через 4 часа после операции.

В ходе **второго направления** исследования были изучены особенности обмена кортизола при операционном стрессе на фоне старческой астении. Особенности обмена кортизола определяли с позиций исследования стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов. Исследования стресс-реализующей системы включали: а) определение уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунными методами; б) определение «истинных» глюкокортикоидных рецепторов II типа, которые реализуют эффект кортизола; в) оценка стресс-протективных механизмов иммунокомпетентных клеток включала исследование активности глюкокортикоидных рецепторов III типа, которые ингибируют эффект кортизола. С целью объективизации оценивалось отношение ГКР III/ГКР II, необходимого для проведения сравнительного анализа у пациентов разных групп.

Исследования всех биохимических показателей проводились на следующих трёх этапах оперативного и подготовительного вмешательств:

1-й - исходный уровень; 2-й - во время проведения операционного разреза; 3-й - через 4 часа после операции.

С помощью **третьего направления** исследования был оценен вклад синдрома старческой астении в риск развития гемодинамических инцидентов и операционного риска в целом. В ходе операции проводился интраоперационный гемодинамический мониторинг и осуществлялась регистрация гемодинамических инцидентов.

Для оценки влияния синдрома старческой астении на операционный риск нами были исследованы пациенты по шкале оценки состояния пациента Goldman и шкале оценки операционного риска МНОАР.

Методы исследования

1. **Оценка цитокинового профиля:** изучение уровней ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови. Уровень веществ цитокинового статуса определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада).

Метод определения интерлейкинов основан на твердофазном «сендвич»-варианте иммуноферментного анализа.

1. Инкубация в лунках с иммобилизованными антителами. В соответствующие лунки вносят по 0,1 мл калибровочных проб. Инкубировать стрипы необходимо при температуре 37°C в течение 2 часов со встряхиванием.

2. Имеющийся в образцах ИЛ связывается с иммобилизованными антителами. Далее материал промывается.

3. Связавшийся ИЛ взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 1 (антитела к ИЛ человека с биотином). Лунки промыть.

4. На следующей стадии связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует с конъюгатом № 2 (Peroxidase-Streptavidin).

5. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента.

6. Далее измерить оптическую плотность в лунках при длине волны 450 нм.

2. Оценка обмена кортизола: определение уровня кортизола в сыворотке крови и определение соотношения ГКРIII/ГКРII. Исследование проводилось на иммунологическом анализаторе «Multiskan GO», Финляндия.

Метод определения уровня кортизола основан на конкуренции между немеченым антигеном и энзим-меченым антигеном на определенное количество связей с антителом.

Глюкокортикоидный рецептор (ГКР) является рецептором кортизола и других глюкокортикоидов. После активации, глюкокортикоидный рецептор, как и другие стероидные рецепторы, димеризуется, перемещается в ядро клетки и там активирует транскрипцию соответствующих генов, что определяется с помощью иммуноферментного анализа.

Анализ литературы показывает, что в конечном счете модуляция реакций ГГАС на стресс зависит от баланса рецепторов обоих типов [Селье Г., 1977, Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А., 1990, Резников А.Г., 2007], что побудило нас в рамках данного диссертационного исследования, помимо оценки уровня кортизола в сыворотке крови, рассмотреть отношение активности глюкокортикоидных рецепторов у изучаемых пациентов для поиска новых путей оценки обмена кортизола при операционном стрессе, несмотря на условность данного метода исследования.

3. Клинические методы:

3.1. Специализированный гериатрический осмотр. Для изучения распространённости синдрома старческой астении и выявления других гериатрических синдромов в проведенном исследовании был изучен гериатрический статус пациентов на следующие сутки после проведения оперативного вмешательства. Выявление синдрома старческой астении проводилось 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 № 2013660311) [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2012].

3.2. Периоперационный гемодинамический мониторинг проводился с помощью мониторинговых систем фирмы «Draeger» (Германия)

3.3. Оценка операционного риска по шкалам Goldmani МНОАР.

Шкала оценки состояния пациента МНОАР проводится путем подсчета баллов. Критерии: ASA I - 0,5 балла; ASA II - 1 балл; ASA III - 2 балла; ASA IV - 4 балла; ASA V - 6 баллов.

Определялся объем и характер операции, проводилась оценка характера анестезии в соответствии со шкалами.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (Statsoft 11.0). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и Вилкоксона после проверки распределения на нормальность. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием корреляционного анализа.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности цитокинового профиля при воздействии операционного стресса у пациентов разного возраста

Для объективной оценки адаптационных реакций организма было оценено соотношение ИЛ-2, который является провоспалительным агентом, и ИЛ-1, который имеет иммунорегуляторные свойства. Эти данные позволили дать оценку адекватности адаптационной реакции организма на операционный стресс у пациентов различного возраста (Таблица 2).

Так было выявлено, что адаптационная активность, соотношение ИЛ-2/ИЛ-1, у пациентов среднего возраста повышалась от исходного уровня до момента разреза, спустя 4 часа после операционного стресса. Достоверно выше адаптационная реакция организма отмечалась у пациентов среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении, что обусловлено возрастными особенностями иммунной системы, заключающимися в снижении активности защитных реакций организма с возрастом. Отмечались незначительные колебания адаптационной активности (соотношение ИЛ-2/ИЛ-1) во время проведения всех этапов операционного стресса, что можно охарактеризовать снижением адекватной защитной реакции иммунного ответа на операционный стресс. Однако на момент операционного разреза именно в этой группе пациентов наблюдалось снижение синтеза провоспалительного ИЛ-1 и усиление секреции иммунорегуляторного ИЛ-2, то есть, отмечалась тенденция к нормализации продукции интерлейкинов с увеличением активности ИЛ-2 зависимого звена.

Таблица 2. Соотношение ИЛ 2/ИЛ 1 у пациентов разного возраста при операционном стрессе

Этап	Средний возраст	Пожилой возраст СА (-)	Пожилой возраст СА (+)

Исходный уровень	0,36	0,33	0,23**,#
Во время разреза	0,34	0,36	0,24**,#
Спустя 4 часа после операции	0,42	0,32*	0,27**,#

* $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении;

** $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении;

$p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

Это, в свою очередь, способствовало повышению большинства иммунологических показателей и, в первую очередь, Т-клеточного звена иммунитета, которое наиболее уязвимо у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе, что обеспечило пациентам пожилого возраста иммуномодулирующее и кратковременное иммуно-стимулирующее влияние при операционном стрессе.

У пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении отмечалось значительное достоверное снижение адаптационных реакций по сравнению с пациентами среднего возраста и пожилого возраста без синдрома старческой астении на всех исследуемых этапах операционного стресса. Так, наиболее показательные значения выявлены на этапе спустя 4 часа после оперативного вмешательства, а именно снижение адаптационных реакций у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалось в 1,2 раза по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении и в 1,6 раз по сравнению с пациентами среднего возраста.

Таким образом, установленный дисбаланс продукции интерлейкинов свидетельствует о слабо выраженной адаптационной реакции иммунного ответа при операционном стрессе у пациентов с синдромом старческой астении, что выявляется депрессивным эффектом на интерлейкиновый статус этой группы пациентов.

Можно сделать вывод, что синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у пациентов пожилого возраста, что выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 (по сравнению с нормой в 2,7 раза) и угнетения синтеза иммунорегуляторного ИЛ-2 (в 1,3 раза), что в свою очередь, снижает активность Т-клеточного звена иммунитета.

В ходе исследования была выявлена тенденция, что самый низкий уровень ИЛ-6 отмечался у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, что говорит о снижении активных воспалительных реакций у пациентов под влиянием синдрома старческой астении. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 отмечался у пациентов пожилого возраста спустя 4 часа после проведения оперативного вмешательства, что указывает на дисбаланс защитных механизмов иммунного ответа у пациентов пожилого возраста. Тенденция нарастания уровня

ИЛ-6 к моменту- спустя 4 часа после оперативного вмешательства отмечалась у всех исследованных пациентов (Рисунок 1).

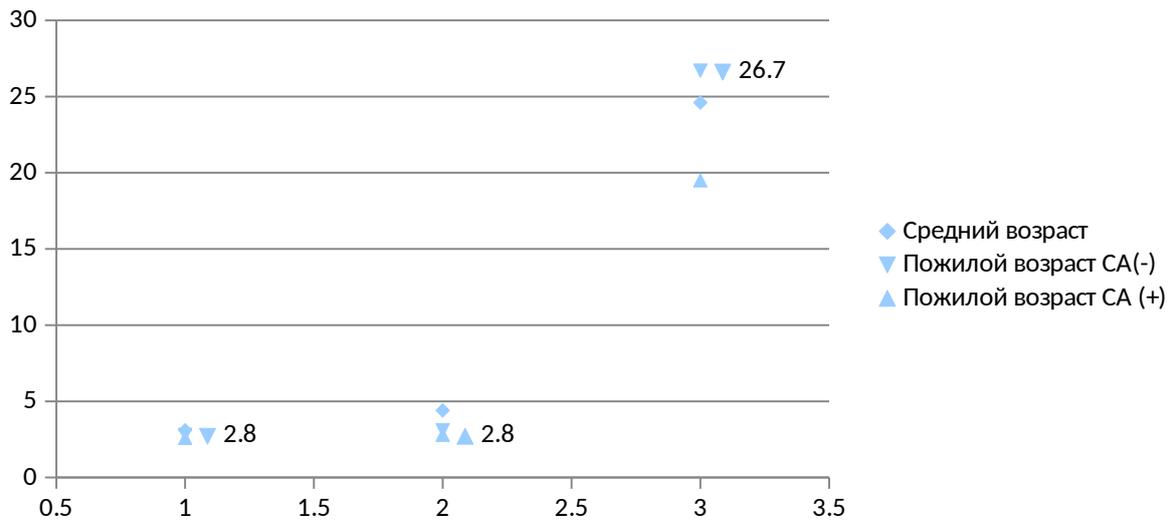


Рисунок 1. Динамика уровня ИЛ-6 у пациентов разного возраста на исследуемых этапах операционного стресса (пг/мл).

* $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении;

** $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении;

$p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

С целью определения достоверности активности воспалительных реакций иммунного ответа была оценена динамика ФНО-а (Рисунок 2). С целью определения достоверности активности воспалительных реакций иммунного ответа была оценена динамика ФНО-а. Определение концентрации ФНО-а служило интегральным механизмом влияния операционного стресса на вероятность цитокинового повреждения миокарда и сосудов. Наиболее высокая концентрация ФНО-а отмечалась у пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении.

Отметим, что такая тенденция обнаруживается в связи со снижением защитного иммунного ответа у пациентов при операционном стрессе, наблюдаемая с увеличением возраста. Стойкое повышение воспалительной реакции в динамике наблюдалось у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, однако уровень в сыворотке крови ФНО-а был достоверно ниже, чем у пациентов без старческой астении. В динамике развития операционного стресса у пациентов со старческой астенией наблюдалось достоверное увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности по показателю ФНО-а с $89,1 \pm 4,6$ пг/мл до $145,3 \pm 6,4$ пг/мл, однако провоспалительный ответ являлся менее интенсивным, чем у пациентов пожилого возраста без старческой астении, у которых наблюдалось нарастание ФНО-а со $101,2 \pm 3,9$ пг/мл до $171,4 \pm 7,0$ пг/мл.

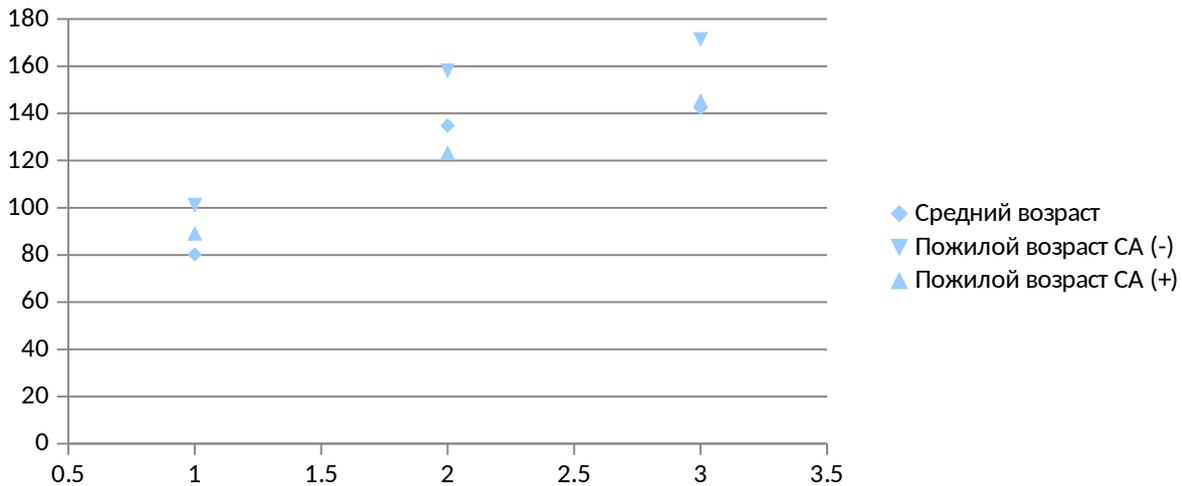


Рисунок 2. Динамика уровня ФНО у пациентов разного возраста на исследуемых этапах операционного стресса (пг/мл).

* $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении;

** $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении;

$p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

В то же время, синдром старческой астении можно считать провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у пациентов пожилого возраста за счет инактивации противовоспалительного компонента.

Таким образом, можно предположить, что синдром старческой астении носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе, что количественно подтверждается при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови как провоспалительного ИЛ-6, так и ФНО-а. Важным представляется факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении при операционном стрессе.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином и рассматривается в качестве антагониста ряда других цитокинов. Так, у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении при развитии операционного стресса уровень этой сигнальной молекулы достоверно снижался по сравнению с пациентами среднего возраста (в 1,9 раз) и по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении (в 1,4 раза). Таким образом, отметим, что присоединение синдрома старческой астении приводило к снижению уровня активности противовоспалительной цитокиновой системы у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении по признаку уменьшения концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови.

Следовательно, развитие синдрома старческой астении носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным характером повышения провоспалительных

медиаторов воспаления в сыворотке крови при различных этапах операционного стресса. Одновременно существует обратная зависимость в отношении подавления активности противовоспалительного звена.

Особенности обмена кортизола при операционном стрессе у пациентов разного возраста

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови является показателем интегрального «гормона стресса», что и служило критерием оценки особенностей этой системы организма при операционном стрессе у исследуемых пациентов (Рисунок 3).

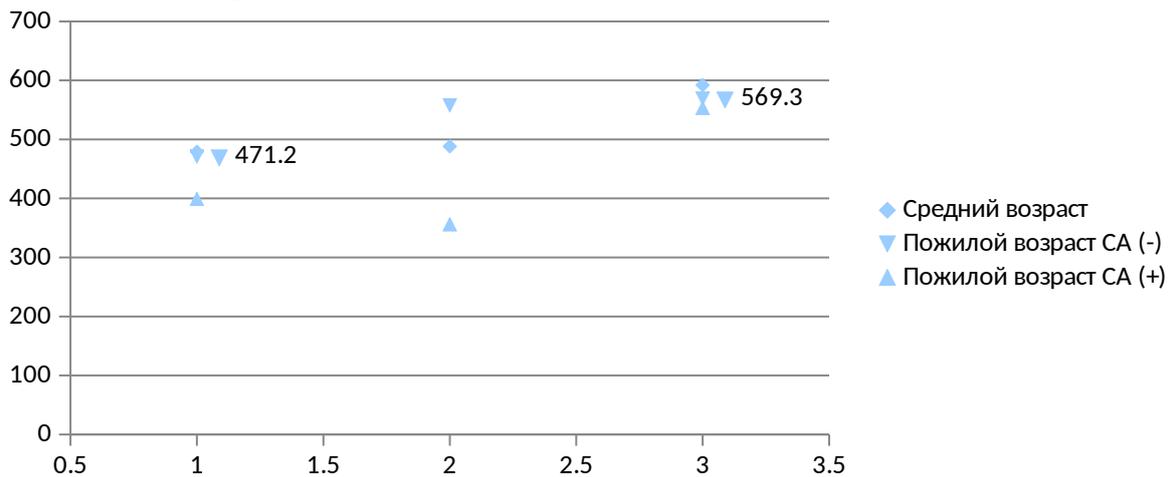


Рисунок 3. Динамика кортизола в сыворотке крови у пациентов разного возраста на исследуемых этапах оперативного вмешательства (нмоль/л).

* $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении;

** $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении;

$p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

У пациентов среднего возраста динамика концентраций кортизола в плазме крови свидетельствовала о достаточной активности стресс-реализующих механизмов. Следует отметить, что глюкокортикоидный стресс-ответ на операционный разрез был более выражен у пациентов в пожилом возрасте, по сравнению с пациентами среднего возраста: у пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении наблюдался резкий скачок уровня кортизола с последующим снижением его концентрации спустя 4 часа после оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

Можно предположить, что такое соотношение динамики уровня активности стресс-реализующих механизмов у пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении обусловлено недостаточной активацией протекторных механизмов у пациентов пожилого возраста на этапе оперативного вмешательства – разреза тканей.

У пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдался достоверно самый низкий уровень кортизола в сыворотке крови на

всех этапах оперативного вмешательства по сравнению с пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении.

Предполагается, что такая тенденция обусловлена наличием синдрома старческой астении у исследуемых пациентов, для которых по литературным данным характерна низкая активация стресс-реализующих механизмов (Рисунок 4).

Для объективизации оценки повреждающего эффекта стресс-гормонов определяли активность стресс-протективных систем организма по глюкокортикоидным рецепторам. Баланс стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов определяет реализацию эффекта стресс-гормонов в организме, что и определяет частоту развития послеоперационных осложнений и уровень анестезиологической протекции. При анализе данных была выявлена следующая тенденция: снижение содержания кортизола сопровождалось достоверным повышением активности стресс-протекторной рецепции (активность ГКР III) в момент разреза у пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении. Повышение уровня кортизола у пациентов с синдромом старческой астении спустя 4 часа после оперативного вмешательства сопровождалось недостаточной активацией стресс-протекторной рецепции (активность ГКР III, активность ГКР III / ГКР I). Таким образом, у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдался дисбаланс стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов системы организма в сторону повышения активности повреждающей стресс-реализующей системы, что не обеспечивало адекватной защитной реакции организма от операционного стресса и проявлялось иммунодепрессией.

Особенности гемодинамических инцидентов у пациентов разного возраста при операционном стрессе

В Таблице 3 представлены данные о наблюдаемых гемодинамических инцидентах у пациентов разного возраста при операционном стрессе.

У пациентов среднего возраста было зарегистрировано 2 гемодинамических инцидента у 3 из 107 пациентов (2,8% от общего числа оперативных вмешательств).

Как видно из таблицы, на 1 случай оперативного вмешательства у пациентов среднего возраста приходилось 0,05 гемодинамических инцидента.

У пожилых пациентов без синдрома старческой астении было зарегистрировано 19 гемодинамических инцидентов 124 пациентов (15,3% от общего числа оперативных вмешательств). У этой группы пациентов на 1 случай оперативного вмешательства приходилось 0,33 гемодинамических инцидента.

Таблица 3. Частота гемодинамических инцидентов у пациентов разного возраста при операционном стрессе

Гемодинамические инциденты	Средний возраст (n=107)		Пожилой возраст СА (-) (n=124)		Пожилой возраст СА (+) (n=115)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нарушения сердечного ритма	1	0,9	2	1,6*	10	8,7**,#

и проводимости						
Избыточные гипертензивные реакции	2	1,9	15	12,1*	2	1,7**
Периоперационная ишемия миокарда	0	0,0	0	0,0	8	6,9
Острый инфаркт миокарда	0	0,0	0	0,0	2	1,7
Резистентная АГ	0	0,0	2	1,6	0	0,0
Избыточные гипотензивные реакции	0	0,0	0	0	10	8,7

* $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего и пожилого возраста без синдрома старческой астении;

** $p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении;

$p < 0,05$ значения достоверны между группами пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении.

У пожилых пациентов с синдромом старческой астении при операционном стрессе было зарегистрировано 32 гемодинамических инцидентов у 29 из 115 пациентов (27,8 % от общего числа оперативных вмешательств). У этой группы пациентов на 1 случай оперативного вмешательства доля гемодинамических инцидентов увеличилась до 0,67.

В ходе исследования был проведен интегральный анализ частоты и риска возникновения гемодинамических инцидентов в зависимости от возраста, наличия/отсутствия синдрома старческой астении.

Таким образом, интегральный анализ частоты гемодинамических инцидентов показал, что вероятность их возникновения в расчете на 1 случай оперативного вмешательства различалась при влиянии различных факторов:

- возрастного фактора - у пациентов среднего возраста риск составил 0,08; у пожилых пациентов – 0,55, $p < 0,05$);

- фактора наличия синдрома старческой астении – при ее отсутствии риск составил 0,14, при наличии – 0,88, $p < 0,05$).

Таким образом, для пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении было характерно развитие избыточных гипертензивных реакций, в меньшей степени – гипотензивных и нарушения сердечного ритма и проводимости. У пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдалась обратная тенденция – для них было характерно развитие гипотензивных реакций, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда. Частота развития вышеперечисленных инцидентов зависела от возраста и наличия синдрома старческой астении.

Оценка операционного риска у пациентов разного возраста

Следующим этапом исследования было проведение корреляционного анализа синдрома старческой астении с особенностями гемодинамических инцидентов при развитии операционного стресса. Синдром старческой астении имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с

развитием послеоперационной ишемии миокарда у пациентов с синдромом старческой астении ($r=0,82$; $p<0,05$) и статистически значимую сильную положительную связь с развитием гипотензивных реакций ($r=0,88$; $p<0,05$).

Взаимосвязь описанных событий может быть обусловлена рядом причин, а именно, патофизиологическим дисбалансом стресс-реализуемых и стресс-протективных факторов глюкокортикоидного ответа, неадекватным иммунным ответом у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, выявленных в ходе нашего исследования.

Следующий этап исследования был посвящен оценке операционных рисков. Доля пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием синдрома старческой астении представлена в Таблице 4.

С помощью многофакторного корреляционного анализа было установлено, что частота развития таких гемодинамических инцидентов, как гипотензивные реакции, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационная ишемия миокарда значительно выше в группе пациентов с операционным риском III по шкале оценки состояния пациента Goldman и степени риска IV по шкале оценки состояния пациента МНОАР и еще выше в группах пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении, которых было большинство в группах с наивысшим операционным риском. Следовательно, синдром старческой астении имеет непосредственное неблагоприятное влияние на развитие кардиальных осложнений и увеличение степени операционного риска.

Таблица 4. Пациенты пожилого возраста без/с синдромом старческой астении в зависимости от операционного риска (%)

Синдром старческой астении	Пожилой возраст (n=239)	
	Без СА (n=124)	С СА (n=115)
Шкалы оценки состояния пациента Goldman		
Риск II	58,4%	11,8%*
Риск III	41,6%	88,2%*
Шкалы оценки состояния пациента МНОАР		
Степень риска III	83,6%	21,8%*
Степень риска IV	16,4%	78,2%*

* $p<0,05$ между показателями пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении и без него

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что развитие синдрома старческой астении у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе является самостоятельным фактором увеличения частоты развития гемодинамических инцидентов и может считаться дополнительным критерием при оценке операционного риска и риска развития кардиологических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В динамике развития операционного стресса у пациентов со старческой астенией наблюдается достоверное увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности по показателю ФНО-а с $89,1 \pm 4,6$ пг/мл до $145,3 \pm 6,4$ пг/мл, однако провоспалительный ответ является менее интенсивным, чем у пациентов пожилого возраста без старческой астении, у которых наблюдается нарастание ФНО-а со $101,2 \pm 3,9$ пг/мл до $171,4 \pm 7,0$ пг/мл.

2. Синдром старческой астении можно считать провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у пациентов пожилого возраста за счет инактивации противовоспалительного компонента, что выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 (по сравнению с нормой в 2,7 раза) и угнетения синтеза иммунорегуляторного ИЛ-2 (в 1,3 раза), снижении уровня ИЛ-10 по сравнению с пациентами среднего возраста в 1,9 раз и по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении в 1,4 раза.

3. Особенностью состояния обмена кортизола на операционный стресс у пожилых больных со старческой астенией является то, что повышение уровня кортизола у пациентов с синдромом старческой астении спустя 4 часа после оперативного вмешательства сопровождалось недостаточной активацией стресс-протективной рецепции.

4. Для пациентов пожилого возраста без синдрома старческой астении характерно развитие избыточных гипертензивных реакций, в меньшей степени – гипотензивных и нарушения сердечного ритма и проводимости; у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении наблюдается обратная тенденция, для них характерно развитие гипотензивных реакций, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда, при этом частота развития гемодинамических инцидентов возрастает от 0,33 на одну операцию у одного пациента без старческой астении до 0,67 на одну операцию у пациентов со старческой астенией.

5. Самостоятельными факторами повышения операционного риска при старческой астении является сама старческая астения (повышает риск неблагоприятных периоперационных инцидентов с 0,17 до 0,65 на одну операцию), пожилой возраст по сравнению со средним (повышает риск с 0,05 до 0,34) и нейрогуморальный дисбаланс (повышает риск с 0,12 до 0,54 на одну операцию).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а, а также обмена кортизола может использоваться для оценки характера периоперационной защиты организма пациентов со старческой астенией.

2. Целесообразно выявление синдрома старческой астении у пациентов пожилого возраста при операционном стрессе для оценки риска развития гемодинамических инцидентов, таких как гипотензивные реакции, увеличение частоты нарушений сердечного ритма и проводимости и периоперационной ишемии миокарда.

3. При стратификации операционного риска в пожилом возрасте следует учитывать помимо традиционных такие факторы, как возраст пациента, наличие или отсутствие старческой астении и наличие или отсутствие нейрогуморального дисбаланса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Глюкокортикоидный ответ на острый стресс у пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Электронный ресурс] / Литвинова Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.), Зарадей И.И., Ващенко В.А. и др. // **Современные проблемы науки и образования**. – 2013. -№ 5. - Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10317>.
2. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Мелатонин и его роль в нейроиммуноэндокринных механизмах формирования полиморбидности при метаболическом синдроме, ассоциированном с климаксом / Литвинова Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.), Прощаев К.И., Кветная Т.В. и др. // **Здоровье и образование в XXI веке**. – 2014. – Вып.1, Т. 16. – С, 56-60.
3. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Нейроиммуноэндокринные механизмы формирования полиморбидности при старении / Прощаев К.И., Кветная Т. В., Гилева В. В. и др. // **Российский семейный врач**. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 27-30.
4. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Факторы риска уродинамических расстройств у людей пожилого возраста в условиях острого стрессового воздействия / Маслов П.В., Медведев Д.С., Мурсалов С.У. и др. // **Клиническая геронтология**. - 2014.- N 11-12. - С.29-33.
5. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Профилактика синдрома старческой астении при хронической сердечной недостаточности / Поляков В.И., Литвинова Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.), Коршун Е.И. // **Врач**. – 2014. - № 6. – С. 78-82.
6. Литвинова, Л.Н. Нейрогуморальные механизмы операционного стресса при синдроме старческой астении / Горелик С.Г., Литвинова Л.Н., Пранович А.А., Гурко Г.И. // **Клиническая практика**. – 2018. - № 4. – С. 28-32.
7. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Причины и профилактика осложнений в послеоперационном периоде у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией / Сафонов И.С., Зарадей И.И., Литвинова Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) // **Геронтологическая практика: Мат. конф. Новосибирск, 2014.** – С. 26-27.
8. Литвинова, Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.) Гипертоническая болезнь как сопутствующее заболевание при хирургической патологии: возрастные и клинико-эпидемиологические аспекты / Сафонов И.С., Литвинова Л.Н. (Аргвлиани Л.Н.), Ильницкий А.Н // **Мат. 18 Ежегодной научной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.** – М.: НЦССХ, 2014, Ч. 2. – С. 282.
9. Литвинова, Л.Н. Оксидативный стресс у пожилых пациентов в норме и патологии / Аксенов Д.В., Литвинова Л.Н., Сафонов И.С. // **Актуальные вопросы медицинской науки: Сб. науч. тр. Всеросс. Конф. с межд. участием / Ярослав. гос. мед. ак.** – Ярославль: ЯрМедиаГрупп, 2015. – С. 38-39.
10. Литвинова, Л.Н. Изучение возрастных различий в распространенности сердечно-сосудистой патологии / Алтухов А.А., Литвинова Л.Н. // **Актуальные вопросы медицинской науки: Сб. науч. тр. Всеросс. Конф. с межд. участием / Ярослав. гос. мед. ак.** – Ярославль: ЯрМедиаГрупп, 2015. – С. 166-167.
11. Литвинова, Л.Н. Хирургическая агрессия и периоперационная фармакологическая защита у людей пожилого возраста с сердечно-сосудистыми

заболеваниями / Зарадей И.И., Литвинова Л.Н. // Конференция к 15-летию кафедр геронтологии и гериатрии БелМАПО. – Минск, 2015. - С. 99.

12. Литвинова, Л. Н. Цитокиновый статус у пожилых пациентов при старческой астении и без нее / Болховитина О.А., Литвинова Л.Н. // 2-й Международный интернет-форум им. В.Ф. Купревича. – С. 39.

13. Litvinova L. Operative stress in elderly / Litvinova L., Gorelik S // 10th Czech European School of Geriatrics. – Brno: LF MU. – P. F32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
ГГАС	- гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система
ГКР	- глюкокортикоидные рецепторы
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1,2,6,10	- интерлейкин 1,2,6,10
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
МНОАР	- Московское научное общество анестезиологов и реаниматологов
ПИКС	- постинфарктный кардиосклероз
ФНО-а	- фактор некроза опухоли альфа