

УДК 613.98-616.036.12-617.089

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Полянский М.Б.¹, Горелик С.Г.²

¹ ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», г. Курск.

² Белгородский государственный университет, г. Белгород.

Во всем мире имеется четкая тенденция, проявляющаяся в увеличении количества людей старших возрастных групп. У пациентов геронтологического профиля имеются особенности функционирования иммунной системы, такие как снижение активности иммунного ответа, склонность к иммунодефицитным состояниям, более высокая частота развития аутоиммунных заболеваний, снижение эффективности иммунизации, выраженная возрастная инволюция тимуса. Ввиду снижения иммунологической реактивности клинические проявления и диагностика хирургических и онкологических заболеваний будут иметь особенности, к таковым можно отнести: стертость клинических проявлений заболевания, более высокая частота встречаемости деструктивных, осложненных форм заболевания, зачастую, не характерные изменения в лабораторных показателях, «синдром взаимного отягощения», высокий операционно-анестезиологический риск, более длительная реабилитация, увеличение числа послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: старение, возрастные особенности, иммунный статус, шкала CGA, онкопатология.

FEATURES OF SURGICAL AND ONCOLOGICAL DISEASES IN GERONTOLOGICAL PATIENTS. LITERATURE REVIEW.

Polyansky M.B.¹, Gorelik S.G.²

¹ OBUS "Kursk Oncological Scientific Clinical Center named after G.E. Ostroverkhova" Kursk.

² Belgorod State University, Belgorod

All over the world there is a clear tendency, which is manifested in an increase in the number of people in older age groups. Gerontological patients have features of the functioning of the immune system, such as a decrease in the activity of the immune response, a tendency to immunodeficiency states, a higher incidence of autoimmune diseases, a decrease in the effectiveness of immunization, and pronounced age-related involution of the thymus. Due to a decrease in immunological reactivity, clinical manifestations and diagnosis of surgical and oncological diseases will have specific features, such as: blurring of the clinical manifestations of the disease, a higher incidence of destructive, complicated forms of the disease, often not typical changes in laboratory parameters, "mutual burden syndrome", high operational and anesthetic risk, longer rehabilitation, an increase in the number of postoperative complications and unfavorable outcomes.

Key words: aging, age features, immune status, scale CGA, oncopathology.

Введение.

При анализе демографических показателей становится очевидным, что имеется четкая тенденция старения мирового населения. Так, возрастная группа 65 лет и старше увеличилась более чем на 11 %, с 4,2% до 15,5% в течение XX-го века [8, 9].

По данным UNESCO, население старше 60 лет – самая интенсивнорастущая часть населения, а на территории Российской Федерации представители старшей возрастной группы составляют 20% населения. Для большинства больных гериатрического профиля характерно наличие нескольких заболеваний, что будет утяжелять течение заболевания, усложнять его диагностику и снижать шансы на благоприятный исход. [4, 11, 18].

В настоящее время геронтологическим аспектам течения, диагностики, лечения уделяется большое внимание. Так, Adogwa O. и соавт. утверждают, что у пациентов старше 60 лет хотя бы одно сопутствующее заболевание встречается в 60–88 % случаев [21].

Ввиду чего хирургические вмешательства у данной категории пациентов будут связаны с повышенным риском, как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, частота которых заметно увеличивается с возрастом и наличием сопутствующей патологии [22, 25, 28].

Сложность диагностики заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста объясняется особенностями состояния иммунной системы у данной категории больных.

Состояние иммунной системы у пациентов старшей возрастной группы.

При старении снижается эффективность иммунной системы, что проявляется в нарушении процессов распознавания собственных и чужеродных антигенов, снижается интенсивность иммунного ответа. Это, в свою очередь, приводит к появлению характерных иммунопатологических синдромов у пациентов старших возрастных групп: иммунодефицит, аутоиммунизация и гиперчувствительности [19].

Для пожилых пациентов характерно: снижение активности иммунного ответа, (клеточного и гуморального), снижение эффективности иммунизации, падение титров антител в крови. Следствием вышеуказанных

изменений является: склонность к онкопатологии, высокая заболеваемость, склонность к хроническому течению заболеваний, преобладание деструктивных процессов при острой, в том числе хирургической, патологии [3].

Главным образом изменяется абсолютное и относительное количество субпопуляций Т-лимфоцитов, отражающее работу клеточного звена иммунитета, и В-лимфоцитов, как следствие, содержание различных типов иммуноглобулинов, отражающих состояние гуморального звена. Изменения в иммунной системе больных старшей возрастной группы происходят в двух основных направлениях. Во-первых, это недостаточность или угнетение иммунного ответа из-за нарушения дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Во-вторых, наблюдается увеличение аутоиммунных реакций, нарушается распознавание собственных клеток организма [7, 14, 24].

Первостепенная роль в старения организма, а также возрастных изменений иммунной системы принадлежит центральному органу иммуногенеза - тимусу. Возрастная инволюция тимуса наиболее выражена по сравнению с другими органами, происходит замещение функциональной паренхимы органа жировой и соединительной тканью, хотя данный процесс начинается в ранние годы постнатального периода, набирает высокую скорость после полового созревания организма, достигая максимума в возрасте 55 лет. Установлено, что масса лимфоидной ткани тимуса может не уменьшаться в зрелом возрасте, но изменения в органе всё равно будут носить инволютивный характер, нарушается гистоархитектоника, происходит «разряжение»-гипоплазия клеточного окружения, по мере уменьшения абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, увеличивается количество макрофагов и плазмочитов [2,13,20,43].

По мере происходящих в тимусе процессах нарушается, так называемое «обучение» Т-лимфоцитов, что ведет к некорректным реакциям, в виде недостаточного иммунного ответа на патогены, с одной стороны,

аутогиперсенсibilизации с другой. В.Е. Казимирчук сравнила иммунную и центральную нервную систему пожилых людей: «в обоих случаях хорошо сохраняется память на давно прошедшие события (для иммунной системы имеются в виду клетки памяти), но забываются события, происходившие в недавнем прошлом» [10].

У пациентов пожилого и старческого возраста формируется, так называемое, «возрастной иммунодефицитное состояние» [15].

Наиболее выраженные изменения иммунного статуса при старении организма происходят в Т-клеточном звене. Это проявляется снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), потерей их пролиферативной активности, падением функциональной активности Т-лимфоцитов. Наибольшие изменения касаются Т-хелперов (CD4+), снижается выработка ИЛ - 2, что приводит к нарушению способности лимфоцитов адекватно реагировать на патогены, снижается количество натуральных киллеров и содержание наивных клеток, с одновременным увеличением содержания клеток памяти, снижается иммунорегуляторный индекс (соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам). Снижается количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Говоря о гуморальной звене, необходимо отметить, что нарушается дифференцировка В-лимфоцитов, уменьшается выработка IgG и IgA на фоне увеличения продукции IgM [17,39].

Так же изменяются показатели неспецифической защиты организма: снижаются практически все показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс - количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе, фагоцитарное число - среднее количество частиц в одном фагоците, количество активных фагоцитов - абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови) [1, 6, 12].

Особенности течения хирургических заболеваний у пациентов старшей возрастной группы.

Из-за особенностей функционирования иммунной, нейроэндокринной системы у пациентов старших возрастных групп будет наблюдаться стертость, недостаточная выраженность клинических проявлений заболевания, что будет требовать повышенного внимания, большего опыта врача в диагностике того или иного патологического состояния, а также склонность к деструктивным формам хирургических воспалительных заболеваний, стертость и нетипичность лабораторных показателей. Необходимо отметить, что у данной категории больных, в большинстве случаев, будет наблюдаться «синдром взаимного отягощения». Например, при обострении гломерулонефрита будет наблюдаться склонность к декомпенсации сахарного диабет 2 типа.

Давно доказанным является факт того, что с повышением возраста, увеличивается операционно-анестезиологический риск как экстренного, так и планового оперативного вмешательства, однако необходимо учитывать состояние организма, ведь к одному и тому же возрасту пациенты могут приходить с разными затратами ресурсов организма, а так же различной степенью замещения физиологических процессов и реакций патологическими.

Выявление и систематизация показателей отражающих состояние пожилого пациента является немаловажным фактором успешного хирургического лечения [5,37,40].

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, отражающие резервы организма пациента старшей возрастной группы. Существующие методы оценки субъективны и определяются при помощи различного рода шкал [27].

В исследованиях Veggs T. и соавт. убедительно доказана связь между снижением реактивности организма пациентов старших возрастных групп и увеличением неблагоприятных исходов лечения, повышении койко-дней пребывания пациентов в стационаре, увеличении числа послеоперационных

осложнений. Данные особенности наиболее полноценно проанализированы авторами для следующих разделов хирургии: онкохирургии, торакальной хирургии, кардиохирургии [23].

Необходимо учитывать особенности периоперационного ведения гериатрических пациентов на всех трех этапах: предоперационном, интраоперационном, послеоперационном.

В предоперационном периоде необходимо более тщательное обследование, дополнительные методы диагностики, рутинно не применяемые у пациентов среднего возраста, такие как УЗИ сердца и сосудов, или консультации смежных специалистов. Говоря об интраоперационном этапе первоочередное внимание уделяется анестезиологическому пособию, оптимальный подбор доз препаратов, учитывая особенности метаболизма, снижение функции печени, почек у пожилых пациентов, так же необходимо учитывать препараты, которые уже принимает пациент. В послеоперационном периоде необходимо учитывать потенциально большее количество осложнений, самым грозным, требующим повышенного внимания будет ТЭЛА. Пациенты геронтологического профиля будут склонны к тромбозам ввиду склонности к гиперкоагуляции в системе гемостаза. Более высокая частота развития внутрибольничной пневмонии из-за застойных явлений в нижних отделах легких и т.д.

В пожилом возрасте снижаются регенераторные способности, ввиду чего послеоперационные раны будут заживать более длительное время, будет увеличиваться число гнойно-септических осложнений. [16,31].

Онкологическая патология у геронтологических пациентов.

Заболеваемость онкопатологией в пожилом возрасте заметно выше, чем в других возрастных группах. Это объясняется тем, что физиологические процессы сопровождающие процесс старения будут способствовать возникновению и развитию злокачественных новообразований. Увеличивающееся количество случаев злокачественных неоплазий у

пациентов пожилого и старческого возраста и растущая средняя продолжительность жизни ведут к тому, что онкологические заболевания у геронтологических больных становятся все более распространенными [41]. Установлено, что пациенты пожилого и старческого возраста с удовлетворительным общим состоянием переносят схемы химиотерапии так же, как и пациенты других возрастных групп при условии применения соответствующей поддерживающей терапии [26, 38].

Основная задача при лечении больных старших возрастных групп заключается в оценке того, что превзойдут ли ожидаемые положительные результаты противоопухолевой терапии риски, характерные для данной категории пациентов. В то время, как возраст не является первоочередным показателем при оценке потенциальной продолжительности жизни, объективного статуса или риска развития осложнений возникших во время лечения [42].

В целях решения данной проблемы была создана гериатрическая шкала оценки CGA (comprehensive geriatric assessment), позволяющая провести многофакторный, полноценный анализ состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста, что облегчает задачу составления и координации плана лечения данных пациентов.

Шкала оценки CGA: 1. стадия и прогноз онкологического заболевания; 2. функциональное состояние больного; функциональный статус оценивается по шкале ВОЗ или Карновского, а также по мультипараметрическим шкалам ADL (Activities Daily Living, Katz) и IDAL (Instrumental Activities of Daily Living, Lawton); 3. оценку количества и тяжести сопутствующих заболеваний; 4. когнитивный статус (оценка миниментального статуса по Folstein); 5. эмоциональное состояние (гериатрическая шкала депрессий); 6. социальный статус (помощь родственников и друзей, возможность наблюдения для своевременного выявления побочных эффектов химиотерапии, обеспечение постоянного контакта с врачом, возможность

транспортировки больного в экстренных случаях); 7. препараты сопутствующей терапии, их количество, показания к назначению, возможное взаимодействие с цитостатиками; 8. питание больного (диета, соответствие веса и роста, динамика веса, уровень альбумина в сыворотке крови); 9. наличие гериатрических синдромов (делириозный, депрессия, деменция, остеопороз, падения, недержание, неряшливость, когнитивные расстройства) [29, 30].

Шкала CGA дает возможность оценить ожидаемую продолжительность жизни на основе функционального статуса и сопутствующей патологии, в том числе гериатрические синдромы, риск смерти от рака; выявить потенциальные проблемы, мешающие лечению, такие как нарушения питания, одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, недостаточная социальная поддержка, депрессия и деменция [33, 34].

Необходимо указать, что одновременное применение нескольких лекарственных препаратов и их взаимодействие на фоне применения химиотерапии повышают риск неблагоприятных реакций у онкологических больных пожилого и старческого возраста [35, 36].

М. Рора и соавт. установили, что факторы распределения лекарственных средств играют важную роль при анализе токсичности той или иной химиотерапевтической схемы у больных старших возрастных групп [32].

Заключение.

Таким образом в настоящее время имеется необходимость изучения геронтологических особенностей течения хирургической и онкологической патологии. Разработка схем ведения пациентов пожилого и старческого возраста с хирургической и онкологической патологией. Расширение возможностей реабилитации геронтологических пациентов после проведение того или иного оперативного вмешательства.

Список литературы.

1. Анализ иммунного статуса больных колоректальным раком после различных вариантов оперативного вмешательства [Электронный ресурс] / В. Е. Колесников [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25733>, свободный.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – 2-е изд., доп. – СПб. : Наука, 2008. – Т. 1. – 481.
3. Анисимов В. Н. Эволюция концепций в геронтологии / В. Н. Анисимов, М. В. Соловьёв. – СПб : Эскулап, 1999. – 130.
4. Геронтологические вопросы тиреодологии: учебное пособие/авт.-сост. Т.Е. Чернышева Л.Т. Пименов, И.В. Гурьева и др.. – Ижевск, 2009. – С. 132. (Национальный проект «Здоровье»).
5. Горелик С.Г. Оказание хирургической помощи больным пожилого и старческого возраста. / С.Г. Горелик // Фундаментальные исследования – 2011. - №9-1. – С. 34-36.
6. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
7. Дибиров М. Д. Алгоритм диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, холедохолитиазом и механической желтухой / М. Д. Дибиров // Журн. им. Н. В. Склифосовского Неотлож. мед. помощь. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 145–148.
8. Дорофеенков М. Е. Распространенность и особенности клинической картины желчнокаменной болезни у населения г. Москвы: автореф. дис. канд. мед. наук / М. Е. Дорофеенков. - М. - 2006.
9. Емельянов С. И. Статистическая модель для оценки риска, связанного с длительным пневмоперитонеумом, у больных с ожирением. / С. И.

Емельянов, Г. А. Блувштейн, С. В. Вертянкин // Эндоскоп. Хирургия - 2005. - № 5. -С. 45-49.

10. Казимирчук Е. В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями / Е. В. Казимирчук, Л. А. Ковальчук, Д. В. Мальцев. – Киев : Медицина, 2012. – 520 с.

11. Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненкова М.Л., Борисова Т.А., Виноходова Е.М., Ларин В.В., Третьяков Е.В. Цитокиноterapia в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. – 2011 - № 6. -С. 35-39.

12. Новиков П. Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней / П. Д. Новиков, Н. Ю. Коневалова, Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 2. – С. 8–22.

13. Пальцев М. А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения / Пальцев, М. А. // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 24–36.

14. Парахонский А. П. Показатели иммунитета в оценке биологического возраста // Фундам. исследования. – 2005. – № 7. – С. 77–78.

15. Парахонский А. П. Методологические аспекты изучения иммунитета при старении // Соврем. наукоемкие технологии. – 2005. – № 2. – С. 42–43.

16. Сергеева Е. В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста // Экология человека. – 2010. – № 5. – С. 55–58.

17. Стяжкина С.Н., Чернышева Т.Е. // «Коморбидные патологии в хирургии» Издательство Берлин: LAP LAMBERTAcademic Publishing GmbH&Co, 2014. –70 с. – №6.; URL: [http:// science-education.ru/ru/article/view?id=5267](http://science-education.ru/ru/article/view?id=5267).

18. Цинкернагель Р. Основы иммунологии / Р. Цинкернагель. – М. : Мир, 2008. – 134 с.

19. Ярилин А. А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 3–13.

20. Adogwa O., Carr K.R., Kudyba K., Karikari I., Bagley A.C., Gokaslan L.Z., Theodore N., Cheng S.J. Revision lumbar surgery in elderly patients with symptomatic pseudarthrosis, adjacent-segment disease, or same-level recurrent stenosis. Two-year outcomes and clinical efficacy: clinical article. *J. Neurosurg Spine*. 2013;18:139–146.
21. Arinzon Z., Adunsky A., Fidelman Z., Gepstein R. Outcomes of decompression surgery for lumbar spinal stenosis in elderly diabetic patients. *Eur Spine J*. 2004;13:32–37.
22. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, Tangri N, Arora RC. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2015;62(2):143–57.
23. Breitbart E. Aging and the human immune system / E. Breitbart, B. D. Stoller // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2000. – Vol. 2, Iss. 9. – P. 703–707.
24. Cassinelli E., Eubanks J., Vogt M., Furey C., Yoo J., Bohlman H. Risk factors for the development of perioperative complications in elderly patients undergoing lumbar decompression and arthrodesis for spinal stenosis: an analysis of 166 patients. *Spine*. 2007;32:230–235.
25. Chen H., Cantor A., Meyer J. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study // *Cancer*. 2003. Vol. 97, No 4. P. 1107–1114.
26. De Vries N.M., Staal J.B., van Ravensberg C.D., Hobbelen J.S., Olde Rikkert M.G., Nijhuis-van der Sanden M.W. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):104–14.
27. Deyo R., Hickam D., Duckart J., Piedra M. Complications after surgery for lumbar stenosis in a veteran population. *Spine*. 2013;38:1695–1702.
28. Extermann M. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer / M. Extermann, A. Hurria // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, No 14. P. 1824–1831.

29. Ingram S.S., Seo P.H., Martell R.E. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20, № 3. P. 770–775.

30. Lupescu A. Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly // Cell. Physiol. Biochem. – 2015. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 773–783.

31. Popa M., Wallace K., Brunello A. The impact of polypharmacy on toxicity from chemotherapy in elderly patients: Focus on cytochrome P-450 inhibition and protein binding effects // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 15S, suppl. P. 9505.

32. Rao A.V. Geriatric assessment and comorbidity / A.V. Rao, P.H. Seo, H.J. Cohen // Semin. Oncol. 2004. Vol. 31, No 2. P. 149–159.

33. Repetto L. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients / L. Repetto, D. Comandini, S. Mammoliti // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001. Vol. 37, № 2. P. 147–152.

34. Riechelmann R.P, Saad E.D. A systematic review on drug interactions in oncology / R.P. Riechelmann, E.D. Saad // Cancer Invest. 2006. Vol. 24, No 7. P. 704-712.

35. Riechelmann R.P., Tannock I.F., Wang L. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99, № 8. P. 592–600.

36. Rockwood K., Howlett S.E., MacKnight C., Beattie B.L., Bergman H., Hebert R., Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59 (12) :1310–7.

37. Sargent D.J., Goldberg R.M., Jacobson S.D. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, № 15. P. 1091–1097.

38. Smith G. A. IL-2R β abundance differentially tunes IL-2 signaling dynamics in CD4⁺ and CD8⁺ T cells / G. A. Smith, J. Taunton, A. Weiss // *Sci. Signal.* – 2017. – Vol. 10. – P. 510.

39. Song X. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(4):681–7.

40. Talarico L. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration / L. Talarico G., Chen R., // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, No 22. P. 4626–4631.

41. Wedding U., Honecker F., Bokemeyer C. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer // *Cancer Control.* 2007. Vol. 14, No 1. P. 44–56.

42. Zeren S. Bridge treatment for early cholecystectomy in geriatric patients with acute cholecystitis: Percutaneous cholecystostomy // *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* – 2017. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 501–506.

Bibliography.

1. Analiz immunnogo statusa bol'nykh kolorektal'nym rakom posle razlichnykh variantov operativnogo vmeshatel'stva [Elektronnyy resurs] / V. Ye. Kolesnikov [i dr.] // *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya.* – 2016. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25733>, svobodnyy.

2. Anisimov V. N. Molekulyarnyye i fiziologicheskiye mekhanizmy stareniya / V. N. Anisimov. – 2-ye izd., dop. – SPb. : Nauka, 2008. – T. 1. – С. 481.

3. Anisimov V. N. Evolyutsiya kontseptsiy v gerontologii / V. N. Anisimov, M. V. Solov'yov. – SPb : Eskulap, 1999. – С. 130.

4. Gerontologicheskiye voprosy tireodologii: uchebnoye posobiye/avt.-sost. T.Ye. Chernysheva L.T. Pimenov, I.V. Gur'yeva i dr.. – Izhevsk, 2009. – С. 132. (Natsional'nyy proyekt «Zdorov'ye»).

5. Gorelik S.G. Okazaniye khirurgicheskoy pomoshchi bol'nym pozhilogo i starcheskogo vozrasta. / S.G. Gorelik // *Fundamental'nyye issledovaniya* – 2011. - №9-1. – S. 34-36.

6. Dem'yanov A. V. Diagnosticheskaya tsennost' issledovaniya urovney tsitokinov v klinicheskoy praktike / A. V. Dem'yanov, A. YU. Kotov, A. S. Simbirtsev // Tsitokiny i vospaleniye. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.

7. Dibirov M. D. Algoritm diagnostiki i lecheniya bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s ostrym kholetsistitom, kholedokholitiazom i mekhanicheskoy zheltukhoy / M. D. Dibirov // Zhurn. im. N. V. Sklifosovskogo Neotlozh. med. pomoshch'. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 145–148.

8. Dorofeyenkov M. Ye. Rasprostranennost' i osobennosti klinicheskoy kartiny zhelchnokamennoy bolezni u naseleniya g. Moskvy: avtoref. dis. kand. med. nauk / M. Ye. Dorofeyenkov. - M. - 2006.

9. Yemel'yanov S. I. Statisticheskaya model' dlya otsenki riska, svyazannogo s dlitel'nym pnevmoperitoneumom, u bol'nykh s ozhireniyem. / S. I. Yemel'yanov, G. A. Bluvshcheyn, S. V. Vertyankin // Endoskop. Khirurgiya - 2005. - № 5. -С. 45-49.

10. Kazimirchuk Ye. V. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s vozrastnymi osobennostyami / Ye. V. Kazimirchuk, L. A. Koval'chuk, D. V. Mal'tsev. – Kiyev : Meditsina, 2012. – 520 s.

11. Ledneva A.V., Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Borisova T.A., Vinokhodova Ye.M., Larin V.V., Tret'yakov Ye.V. Tsitokinoterapiya v klinicheskoy praktike // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2011 - № 6. -С. 35-39.

12. Novikov P. D. Printsipy otsenki immunnogo statusa i diagnostiki immunodefitsitnykh bolezney / P. D. Novikov, N. YU. Konevalova, N. D. Titova // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. – 2005. – № 2. – С. 8–22.

13. Pal'tsev M. A. Neyroimmunoendokrinnyye mekhanizmy stareniya / Pal'tsev, M. A. // Uspekhi gerontologii. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 24–36.

14. Parakhonskiy A. P. Pokazateli immuniteta v otsenke biologicheskogo vozrasta // Fundam. issledovaniya. – 2005. – № 7. – С. 77–78.

15. Parakhonskiy A. P. Metodologicheskiye aspekty izucheniya immuniteta pri starenii // *Sovrem. naukoymkiye tekhnologii*. – 2005. – № 2. – S. 42–43.
16. Sergeyeva Ye. V. Sostoyaniye immuniteta u lits pozhilogo vozrasta // *Ekologiya cheloveka*. – 2010. – № 5. – S. 55–58.
17. Styazhkina S.N., Chernysheva T.Ye. // «Komorbidnyye patologii v khirurgii» Izdatel'stvo Berlin: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co, 2014. –70 s. – №6.; URL: [http:// science-education.ru/ru/article/view?id=5267](http://science-education.ru/ru/article/view?id=5267).
18. Tsinkernagel' R. Osnovy immunologii / R. Tsinkernagel'. – M. : Mir, 2008. – 134 s.
19. Yarilin A. A. Tsitokiny v timuse. Vyrabotka i retsepsiya tsitokinov // *Tsitokiny i vospaleniye*. – 2003. – Т. 2, № 1. – S. 3–13.
20. Adogwa O., Carr K.R., Kudyba K., Karikari I., Bagley A.C., Gokaslan L.Z., Theodore N., Cheng S.J. Revision lumbar surgery in elderly patients with symptomatic pseudarthrosis, adjacent-segment disease, or same-level recurrent stenosis. Two-year outcomes and clinical efficacy: clinical article. *J. Neurosurg Spine*. 2013;18:139–146.
21. Arinzon Z., Adunsky A., Fidelman Z., Gepstein R. Outcomes of decompression surgery for lumbar spinal stenosis in elderly diabetic patients. *Eur Spine J*. 2004;13:32–37.
22. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, Tangri N, Arora RC. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2015;62(2):143–57.
23. Breitbart E. Aging and the human immune system / E. Breitbart, B. D. Stoller // *Isr. Med. Assoc. J*. – 2000. – Vol. 2, Iss. 9. – P. 703–707.
24. Cassinelli E., Eubanks J., Vogt M., Furey C., Yoo J., Bohlman H. Risk factors for the development of perioperative complications in elderly patients undergoing lumbar decompression and arthrodesis for spinal stenosis: an analysis of 166 patients. *Spine*. 2007;32:230–235.

25. Chen H., Cantor A., Meyer J. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study // *Cancer*. 2003. Vol. 97, No 4. P. 1107–1114.
26. De Vries N.M., Staal J.B., van Ravensberg C.D., Hobbelen J.S., Olde Rikkert M.G., Nijhuis-van der Sanden M.W. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):104–14.
27. Deyo R., Hickam D., Duckart J., Piedra M. Complications after surgery for lumbar stenosis in a veteran population. *Spine*. 2013;38:1695–1702.
28. Extermann M. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer / M. Extermann, A. Hurria // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, No 14. P. 1824–1831.
29. Ingram S.S., Seo P.H., Martell R.E. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology // *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20, № 3. P. 770–775.
30. Lupescu A. Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly // *Cell. Physiol. Biochem*. – 2015. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 773–783.
31. Popa M., Wallace K., Brunello A. The impact of polypharmacy on toxicity from chemotherapy in elderly patients: Focus on cytochrome P-450 inhibition and protein binding effects // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26, № 15S, suppl. P. 9505.
32. Rao A.V. Geriatric assessment and comorbidity / A.V. Rao, P.H. Seo, H.J. Cohen // *Semin. Oncol*. 2004. Vol. 31, No 2. P. 149–159.
33. Repetto L. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients / L. Repetto, D. Comandini, S. Mammoliti // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2001. Vol. 37, № 2. P. 147–152.
34. Riechelmann R.P, Saad E.D. A systematic review on drug interactions in oncology / R.P. Riechelmann, E.D. Saad // *Cancer Invest*. 2006. Vol. 24, No 7. P. 704-712.

35. Riechelmann R.P., Tannock I.F., Wang L. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99, № 8. P. 592–600.
36. Rockwood K., Howlett S.E., MacKnight C., Beattie B.L., Bergman H., Hebert R., Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59 (12) :1310–7.
37. Sargent D.J., Goldberg R.M., Jacobson S.D. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, № 15. P. 1091–1097.
38. Smith G. A. IL-2R β abundance differentially tunes IL-2 signaling dynamics in CD4⁺ and CD8⁺ T cells / G. A. Smith, J. Taunton, A. Weiss // Sci. Signal. – 2017. – Vol. 10. – P. 510.
39. Song X. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. J Am Geriatr Soc. 2010;58(4):681–7.
40. Talarico L. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration / L. Talarico G., Chen R., // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, No 22. P. 4626–4631.
41. Wedding U., Honecker F., Bokemeyer C. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer // Cancer Control. 2007. Vol. 14, No 1. P. 44–56.
42. Zeren S. Bridge treatment for early cholecystectomy in geriatric patients with acute cholecystitis: Percutaneous cholecystostomy // Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg. – 2017. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 501–506.