

На правах рукописи

Хаз

Хаммад Екатерина Викторовна

**СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ
КАК ГЕТЕРОГЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Белгород – 2019

Работа выполнена в Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Борисова Екатерина Викторовна

Официальные оппоненты:

Кветной Игорь Моисеевич, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», руководитель отдела патоморфологии

Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования

Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии

Защита диссертации состоится «30» января 2020 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета БелГУ.14.03 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 308015, г. Белгород, Народный бульвар 21, корпус 19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» www.bsu.edu.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Осипова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается активное развитие гериатрической помощи населению. При этом гериатрия начала оформляться как самостоятельная медицинская специальность, которая имеет свою точку приложения, а именно синдром старческой астении (ССА) и синдромы гериатрического каскада, свою пропедевтику, к которой относится применение опросников и шкал, что в русском языке получило название комплексная гериатрическая оценка, и свои специальные методы воздействия, которые ориентированы не только на патологические процессы, но также на преобразование среды обитания пожилого человека, то есть на создание терапевтической среды [Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., 2016; Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Рунихина Н.К., 2017].

Эти процессы обусловлены тем, что в современных условиях здравоохранение Российской Федерации развивается на фоне увеличения средней ожидаемой продолжительности жизни при рождении. В 2017 г. по данным министра здравоохранения Российской Федерации, академика РАН В.И. Скворцовой была зарегистрирована максимальная за весь период наблюдений продолжительность жизни, которая составила 73 года [Скворцова В.И., 2017]. В результате этого закономерно увеличивается обращаемость пациентов с типичными возраст-ассоциированными заболеваниями и синдромами за медицинской помощью в учреждения здравоохранения. К основным таким синдромам, в частности, относятся ССА, синдром падений, когнитивные расстройства, синдром мальнутриции и др. Данные процессы требуют повышения качества оказания гериатрической помощи, прежде всего в отношении центрального гериатрического состояния ССА, который формируется в результате совокупности инволютивных изменений и ассоциированных с возрастом заболеваний [Чукаева И.И., Ларина В.Н., 2017; Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., 2013; Медникова Е.О., 2015; Чайкина Н.Н., Косолапов В.П., Вавилова О.В., Сыч Г.В., 2018; Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С., 2017].

При этом принято считать, что пожилое население является гетерогенным в смысле патологической пораженности, распространенности заболеваний и степени их выраженности. Старение не обязательно должно сопровождаться снижением функциональной способности. Существует несколько типов старения: от идеального старения, при котором имеет место полная сохранность физических, психических и эмоциональных способностей человека, до старения с тяжелой степенью зависимости от посторонней помощи [Анцыферова Л.И., 2006; Нечаева Г.И.,

Темникова Е.А., Боридько Г.И., Солодникова Л.Д., 2009; Гончарова Н.Д., Маренин В.Ю., 2008].

Одним из профилей неблагоприятного старения является ССА. При этом пациенты с ССА также характеризуются гетерогенностью, поскольку патогенетически данный синдром может быть обусловлен разными видами нарушений и проявлений клинических состояний, например, снижением статуса питания, ограничением объема передвижения, снижения мышечной силы и саркопении, социальной недостаточности и др. [Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И., 2012; Тополянская С.В., Гусев И.А., 2017].

В настоящее время в связи с тем, что появились новые нормативные документы Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые регламентируют порядок оказания медицинской помощи пациентам с ССА, назрела необходимость детализации данного синдрома. В частности, нужна разработка инструментария, который позволит выявить ведущие дезадаптирующие синдромы ССА. Очень важно разработать алгоритм действий врачей и среднего медицинского персонала, а также мультидисциплинарной бригады, которые также должны включать юридическое и социальное сопровождение, помощь родственникам пациентов в зависимости от ведущих медицинских и социальных проявлений ССА. Высокая эффективность медицинской и социальной помощи пациентам с ССА может быть достигнута лишь при таргетном подходе, учитывающего гетерогенность данного состояния [Guralnik J.M. et al., 2016, Clegg A. Et al., 2013, Song X., Milnitski A., Rockwood K., 2010]. Очень важным является выявление методов комплексной оценки эффективности гериатрической помощи при ССА в зависимости от его течения [Иванова М.А., 2017].

Принципиально важным вопросом для современной гериатрии является прогнозирование снижения функциональной способности (*functional ability*) и объективизация функционального резерва (*intrinsic capacity*) гериатрического пациента в свете подходов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [WHO, Technical Report on Ageing, 2015], что также находится в русле проводимого исследования, направленного на изучение вариантов ССА. Данные мероприятия дадут новый импульс развитию профилактической гериатрии, позволят более четко планировать профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия с точки зрения предупреждения развития синдрома острого функционального дефицита, поддержания на удовлетворительном уровне качества жизни на фоне гетерогенных инволютивных и патологических изменений [Дворецкий Л.И., 2009; Ройк В.Д., 2009; Ушакова Н.А., Щербакова Е.С., Ершов Н.С., 2018]. Таким образом, к настоящему времени гериатрическая наука и практика нуждается в дальнейшем развитии представлений о ССА как гетерогенном клиническом состоянии для разработки таргетных мер

диагностики, лечения, профилактики и реабилитации гериатрического пациента [Ильницкий А., Процаев К., Варавина Л., Кривецкий В., 2014; Скибчик В.А., Бабляк С.Д., 2018].

Степень разработанности темы

Большой интерес в последние два десятилетия проявляется к изучению нейроиммуноэндокринных механизмов патологических процессов. В частности, нами найдены работы, посвященные основным гормонам диффузной нейроиммуноэндокринной системы, таким как серотонин, мелатонин и другим при синдроме старческой астении.

В настоящее время появилось большое количество публикаций, в которых синдром старческой астении рассматривается не только с точки зрения основных патологий и гериатрического статуса пациента, но и с позиции влияния изменений нейроиммуноэндокринных нарушений, состояния оксидативного статуса и других молекулярных биомаркеров в организме на состояние пациента и развитие, либо прогрессирование самого синдрома. Изучение роли линейки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10), ФНО и глюкокортикоидных гормонов, как медиаторов нейроиммунных взаимодействий, в лиганд-рецепторных и сигнальных механизмах развития стрессорной реакции может стать перспективным при стратификации операционных рисков и оценке гериатрического статуса у таких пациентов, в частности, при выявлении синдрома старческой астении. Доказано, что формирование старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейрогуморальных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем, то есть удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении.

Гипотеза о том, что хроническое иммунное воспаление влияет на течение ССЗ, мультиморбидность и развитие синдрома старческой астении, подавляя факторы роста, увеличивая катаболизм и препятствуя гомеостатической сигнализации, поддерживается многочисленными экспериментальными исследованиями, однако нами найдено крайне мало клинических работ по этой теме, что актуализирует проведенное нами исследование. Таким образом, изучение нарушений нейроиммуноэндокринного статуса при синдроме старческой астении является перспективным.

В настоящее время отводится значительная роль нарушений микробиоты в процессах старения. Нами найдено крайне мало работ с изучением состояния микробиоты у пациентов с синдромом старческой астении. Перспективным представляется изучение состояния микробиоты при формировании синдрома старческой астении для поиска путей профилактики.

Актуальным представляется необходимость патофизиологического и клинического обоснования подходов к ведению больных пожилого и

старческого возраста с синдромом старческой астении как гетерогенного состояния.

Цель исследования

Научно обосновать оптимизацию медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астении с учетом его патогенетической, клинической и социальной гетерогенности.

Задачи исследования

1. Изучить медико-социальную структуру синдрома старческой астении с точки зрения превалирования нарушений передвижения, когнитивной и эмоциональной сферы, социального статуса.
2. Выявить патогенетические особенности синдрома старческой астении в зависимости от превалирования развития гериатрических дефицитов с точки зрения нейроиммуноэндокринной регуляции старения.
3. Изучить особенности формирования и клинического течения синдрома старческой астении с превалированием двигательных нарушений.
4. Изучить особенности формирования и клинического течения синдрома старческой астении с превалированием когнитивных и эмоциональных нарушений.
5. Изучить особенности формирования и клинического течения синдрома старческой астении с превалированием социальных нарушений.
6. Научно обосновать модель медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астении с учетом его патогенетической, клинической и социальной гетерогенности.
7. Оценить эффективность предложенной новой модели медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астении.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике ССА рассмотрен с точки зрения гетерогенного клинического состояния, когда у пациентов имеет место превалирование отдельных дезадаптирующих гериатрических синдромов, то есть нарушений передвижения, когнитивного статуса и эмоционального фона, социальной адаптации. При этом варианты гетерогенности ССА соответствуют понятию резервных возможностей и функциональной способности пациентов пожилого и старческого возраста, что находится в свете требований ВОЗ.

Впервые в исследовании были изучены особенности функционального резерва у пациентов с ССА. Выявлено, что степень функционального резерва зависит от особенностей нейроиммуноэндокринных изменений при старении. При этом прогностически неблагоприятным является повышение уровня провоспалительных сигнальных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин 1 бета (IL-1- β), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), интерлейкин 12 (IL-12),

интерферон альфа (INF- α). Кроме того было выявлено, что функциональный резерв снижается при нарушениях оксидативного статуса. При этом прогностически неблагоприятным является повышение кетадиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, снижение содержания витамина Е, общих и небелковых тиолов, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Также было выявлено, что у пациентов с ССА клинический гериатрический статус находится в прямой зависимости от состояния микробиоты кишечника, что имеет значение в формировании гетерогенности старения. Доказано, что по мере развития старческой астении отмечается снижение общей концентрации короткоцепочечных жирных кислот и прогрессивно падает анаэробный индекс.

Нами была разработана схема ведения пациентов с разными вариантами ССА, которая включает выявление основного дезадаптирующего синдрома посредством применения комплексной гериатрической оценки, ведение пациента в соответствии с базисными гериатрическими мероприятиями, которые заключаются в нарушении коррекции слуха и зрения, синдрома недержания мочи, тревоги и депрессии, а также лечение основной патологии (как, правило, для пожилого возраста, это суставная патология, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, головокружение с синдромом падений, сахарный диабет) и оказание помощи пациентам с онкологической патологией в анамнезе. Модель включает также коррекцию нутритивного статуса и коррекцию состояния микробиоты.

В исследовании впервые было обосновано сочетанное применение нутрицевтика «Мемотон», который состоит из L-карнитина, липоевой кислоты и коэнзима Q10 (свидетельство о государственной регистрации ВУ.70.06.01.003.Е.002628.05.18 от 25.05.2018 г.), который был разработан в результате российско-белорусского стартапа «Геронтион», который был осуществлен АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (город Москва) и ГУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси» (город Минск), и пробиотика Лацидофил.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что предложенная схема оптимизации медико-социальной помощи пациентам с ССА с учетом гетерогенности ССА, вариантов терапии и реабилитации пациентов с различными вариантами ССА, приводит к улучшению функционального резерва пожилых пациентов за счет коррекции статуса хронического иммунного воспаления. При этом происходит снижение содержания провоспалительных цитокинов таких

как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 1 бета, интерлейкин 12 и др.

Также имеет место положительная динамика оксидативного статуса, при этом происходит снижение содержания кетодиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа без достоверной динамики содержания витамина Е, общих и небелковых тиолов, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы; определение активности и состояния микробиоты кишечника по данным уровня короткоцепочечных жирных кислот, то есть отмечается улучшение оксидативного статуса за счет снижения прооксидантного компонента. В результате исследования было показано, что предложенная схема способствует коррекции состояния кишечной микробиоты. При этом происходит увеличение общей концентрации кислот и увеличение анаэробного индекса, что свидетельствует об оздоровлении микробиоты.

Объективизации понятия функционального резерва, выполненная в данной работе, позволяет проводить в учреждениях здравоохранения оценку динамики состояния гериатрических пациентов и прогнозировать ухудшение гериатрического статуса на основании разработанных маркеров снижения функционального резерва.

В работе обоснованы дифференцированные таргетные медико-социальные мероприятия при ССА с точки зрения его гетерогенности, а также обоснованы критерии оценки эффективности медико-социальной помощи при ССА в зависимости от преобладающего клинического состояния. При этом принципиальным является то, что в учреждениях здравоохранения динамику гериатрического статуса важно оценивать с точки зрения таких позиций, как наличие изменений функции передвижения, улучшение когнитивных способностей и настроения; с точки зрения социальной работы – повышение социальной активности снижением степени одиночества, а с точки зрения комплексной гериатрической оценки – повышение уровня автономии и контроля пожилого человека.

Методология и методы диссертационного исследования

В диссертационной работе были применены стандартные лабораторные исследования. Для определения уровня цитокинов IL-6, TNF- α , IL-1- β , TGF- β , IL-12, INF- α применялся набор реагентов, предназначенный для количественного определения цитокинов человека в плазме, сыворотке и культуральных жидкостях. Основой метода определения уровня цитокинов является твердофазный «сэндвич» - метод (вариант иммуноферментного анализа).

Метод измерения общего антиоксидантного статуса состоит в заборе крови обследуемого, воздействии на неё гемолизатом и дальнейшем сравнении исследуемых антиоксидантных веществ в норме и в динамике. В основе действия метода лежат гемолиз и хелёз. Для определения

супероксиддисмутаза использовался ксантин и ксантинооксидаза (XOD) для генерирования кислородных радикалов. Глутатионпероксидаза с помощью гидроперекиси кумина катализирует окисление глутатиона.

Исследование кала проводилось хроматографическим методом по стандартной методике.

В диссертационной работе были использованы специальные опросники и шкалы. Опросник «Возраст не помеха» разработан специалистами обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр». Применялись шкалы для проведения комплексной гериатрической оценки: шкала «Оценка двигательной активности у пожилых»; шкала «Степень нарушения питания»; шкала «Мини-исследование умственного состояния»; шкала «Оценка морального состояния пациента» («Philadelphia geriatric morale scale»); шкала «Оценка степени независимости в повседневной жизни по шкале Бартел». Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF 36.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Синдром старческой астении является гетерогенным клиническим состоянием, что требует дифференцированного подхода к оказанию медико-социальной социальной помощи, при этом у 36,6% гериатрических пациентов выявляется превалирование когнитивных и эмоциональных расстройств, у 33,8% - нарушений передвижения, а у 29,6% развиваются преимущественно социальные ограничения.

2. Вне зависимости от превалирования гериатрических дефицитов при синдроме старческой астении наблюдается достоверное увеличение активности хронического иммунного воспаления, оксидативного стресса, развивается митохондриальная дисфункция со снижением активности протеосомальных ферментов, угнетается деятельность кишечной микробиоты.

3. Наличие двигательного гериатрического дефицита в достоверно большей степени было ассоциировано с провоспалительным нейроиммуноэндокринным статусом и сочетанием суставной патологии, наличием хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности, головокружением и синдромом падений, переломами в анамнезе.

4. Превалирование когнитивных и эмоциональных ограничений было ассоциировано с провоспалительным нейроиммуноэндокринным статусом, выраженным оксидативным стрессом, снижением активности микробиоты кишечника и сочетанием сенсорных дефицитов, наличием онкологической патологии и инсульта в анамнезе; социальные дефициты были обусловлены преимущественно неблагоприятной средой с минимальными нейроиммуноэндокринными и оксидативными изменениями.

5. Модель дифференцированной медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астенией основана на выявлении ведущего гериатрического дефицита, определении функционального резерва гериатрического пациента на основе нейроиммунноэндокринного, оксидативного статуса, состояния митохондриальной активности, микробиоты кишечника, с последующей реализацией комплекса мер, направленного на конкретный гериатрический дефицит.

6. Внедрение модели дифференцированной медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астенией по сравнению с традиционным подходом увеличивает степень активности в повседневной жизни на 20%, повышает степень автономии на 15%, снижает ощущение одиночества и социальной изоляции на 20%, повышает качество жизни гериатрического пациента на 10%, что имеет значительный экономический эффект в связи со снижением потребности в стационарной медицинской и социальной помощи.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами исследования, статистической достоверностью полученных данных, использованием критериев доказательной медицины.

Результаты исследований, включенных в диссертацию, доложены и обсуждены на следующих научных съездах, конференциях, симпозиумах, совещаниях: на I Международном научно-практическом геронтологическом форуме Купревича (Москва, 2012); на международной конференции с российским участием «Основные гериатрические синдромы» (Брно, 2013); на X юбилейной научно-практической конференции «Пушковские чтения» (Санкт-Петербург, 2014); на I Евразийском съезде геронтологов (Казахстан, 2015); на форуме «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, 2015); на V Европейском конгрессе по превентивной, регенеративной и антивозрастной медицине (Санкт-Петербург, 2016); на форуме «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, 2017).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в деятельность многопрофильного медицинского центра «Ваша клиника» (г. Москва), международного центра «Международная Клиника Гемостаза» (г. Москва), в учебно-педагогическом процессе кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины и кафедры паллиативной медицины и долговременного ухода Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (г. Москва), научной деятельности Научно-

исследовательского медицинского центра геронтологии (г. Москва) и Автономной некоммерческой научной организации высшего образования «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Личный вклад автора

Автором диссертации самостоятельно поставлены цель и задачи проведенного исследования, был дан анализ отечественной и зарубежной литературы по изученной проблеме, разработаны методические подходы к проведению диссертационного исследования. Автор непосредственно произвел сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 85%.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тематика диссертационной работы согласуется с реализацией принципов государственной социальной политики в отношении граждан старшего поколения и соответствует «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 5 февраля 2016 года № 164-р. Согласно которой профилактика старческой астении определена как самостоятельный приоритет геронтологической помощи и исследований в области геронтологии и гериатрии. Научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют существенное значение в реализации новых порядков оказания гериатрической помощи по профилю «гериатрия» (приказ от 29 января 2016 года N 38н об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия») в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях здравоохранения. Также результаты диссертационной работы целесообразно использовать в учебно-педагогическом процессе на кафедрах геронтологии и гериатрии, терапии.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Соответствие паспорту специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.30 Гериатрия и геронтология» и области исследования: п.4. Разработка принципов профилактической геронтологии и гериатрии, методов и средств в профилактике преждевременного старения и продления жизни. Изучение принципов физиологии и гигиены питания в пожилом и старческом возрасте и путей метаболизма

нутриентов в норме и при различных патологических процессах; п.7. Особенности лечения в пожилом и старческом возрасте: фармакотерапия, хирургические вмешательства, диетотерапия, альтернативные методы лечения. Разработка новых гериатрических средств; п.8. Профилактика, выявление впервые возникших заболеваний в пожилом и старческом возрасте, диспансерное наблюдение за лицами старших возрастных групп.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 28 работ, из них 1 статья в Scopus, 14 - в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ, 5 статей в прочих изданиях, 5 тезисов докладов, 2 методических рекомендации и 1 программа для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, программы и методики исследования, 3-х глав материалов собственного исследования, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Список литературы содержит 391 источник, в том числе 233 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 7 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование включало в себя три последовательно выполненных блока: 1) скрининг ССА; 2) комплексное изучение ССА как гетерогенного клинического состояния посредством применения методов комплексной гериатрической оценки; 3) разработка, апробация и внедрение модели медико-социальной помощи при различных вариантах ССА (рисунок 1).

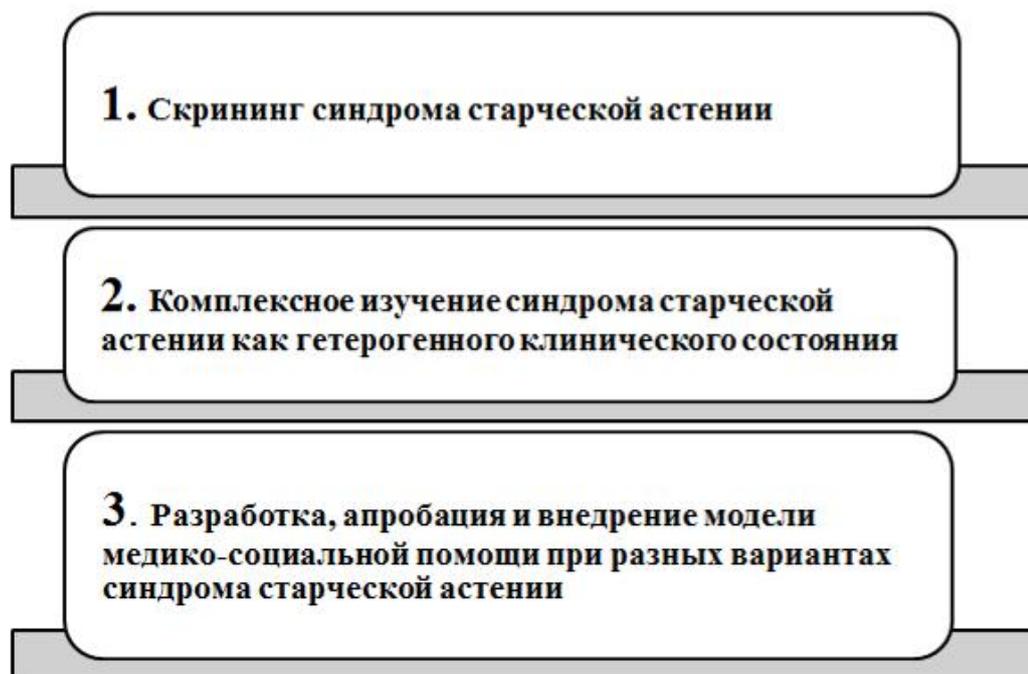


Рисунок 1. Основные направления проведенного исследования.

Первый блок исследования. Было проведено комплексное клинико-организационное гериатрическое исследование на базе терапевтического отделения Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период с 2016 г. по 2018 г. методом сплошного отбора был проведен скрининг ССА у 485 пациентов в возрасте старше 65 лет (средний возраст испытуемых составил $74,5 \pm 2,5$ года). Для скрининга был применен опросник «Возраст не помеха», разработанный специалистами обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» [Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Каштанова Д.А., 2016].

Данный опросник предполагает, что пациент должен ответить на 7 вопросов: 1) «Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?»; 2) «Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?»; 3) «Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?»; 4) «Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?»; 5) «Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?»; 6) «Страдаете ли Вы недержанием мочи?»; 7) «Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице, например, при ходьбе до 100 м или подъеме на 1 лестничный пролет?». При этом за каждый ответ «Да» нами начислялся 1 балл. Наличие 3-х и более баллов расценивалось нами, что у пациента имеется синдром старческой астении; 2 балла – синдром старческой преастении; 0 баллов – нет ССА («крепкий» (fit) человек пожилого и старческого возраста).

Было установлено, что 249 пациентов (51,3%) не имели ССА, могли характеризоваться как пожилые люди с устойчивым здоровьем без риска снижения функциональной способности. Кумулятивный вариант ССА, при котором происходит снижение функциональной способности за счет кумуляции заболеваний и полиморбидности, был выявлен у 179 пациентов (36,9%), старческая преастения имела место у 57 человек (11,8%) (рисунок 2).

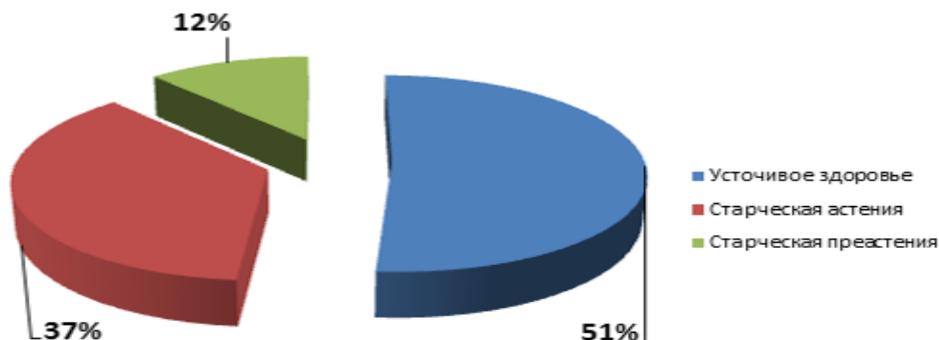


Рисунок 2. Характеристика пациентов по данным скрининга ССА.

Второй блок исследования. Для детализации ведущего дезадаптирующего синдрома нами была проведена комплексная гериатрическая оценка здоровья и функциональной способности пациентов с ССА.

При проведении комплексной гериатрической оценки мы ориентировались на выявление трёх пулов снижения функциональной способности при ССА, которые могут отражать его гетерогенность, а именно: передвижение, когнитивный статус и эмоциональный фон, социальная адаптация.

Для их выявления нами были применены следующие опросники и шкалы:

- «Оценка двигательной активности у пожилых» [Tinetti M., 1986; Tinetti M., Ginter S., 1988];
- «Степень нарушения питания» [Rubenstein L., Harker J., Salvà A., Guigoz Y & Vellas B., 2001; Guigoz Y., 2006];
- «Мини-исследование умственного состояния» [Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975; Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005];
- «Оценка морального состояния пациента» [Lawton M.P., 1975; Lawton M.P., Kleban M.H., Rajagopal D. & Dean, J., 1992];
- «Оценка степени независимости в повседневной жизни по шкале Бартел» [Machoney F., Barthel D., 1965].

Выбор именно этих шкал был обусловлен данными литературы, в которой указывается на их валидность, чувствительность и надежность, а также практической целесообразностью, легкостью применения и последующей интерпретации. Применение данного набора тестов и шкал при проведении комплексной гериатрической оценки было осуществлено в соответствии с методическими рекомендациями «Специализированный гериатрический осмотр» [Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Богат С.В., 2015].

Для оценки функционального резерва у пациентов с разными вариантами ССА нами был проведен следующий объем мероприятий:

- изучение нейроиммуноэндокринного статуса (оценка уровней и динамики сигнальных молекул провоспалительного ряда (IL-6, TNF- α , IL-1- β , TGF- β , IL-12, INF- α);
- оценка оксидативного статуса (определение уровней кетодиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, содержание витамина E, общих и небелковых тиолов, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы);
- определение активности и состояния микробиоты кишечника по данным уровня короткоцепочечных жирных кислот.

При проведении данного раздела исследования был применен комплекс иммуноцитохимических и газожидкостных хроматографических исследований. Для определения уровня цитокинов применялся набор

реагентов, предназначенный для количественного определения цитокинов человека в плазме, сыворотке и культуральных жидкостях. Основой метода определения уровня цитокинов является твердофазный «сэндвич» - метод (вариант иммуноферментного анализа). Реагентами являются моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного планшета полистирола, конъюгат поликлональных антител к цитокинам с биотином и калибровочными образцами, содержащими цитокины. Первый этап: исследуемые и контрольные образцы были инкубированы в лунках с иммобилизованными антителами; цитокины в образцах связывались с иммобилизованными антителами; несвязанный материал удалялся отмыванием. Второй этап: связанные цитокины взаимодействовали при инкубации с конъюгатом № 1 (антитела к цитокинам человека с биотином); несвязанный конъюгат № 1 удалялся отмыванием. Третий этап: связанный конъюгат № 1 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьего отмывания количество связанного конъюгата № 2 определялось цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогенная – тетраметилбензидина. Затем добавляли стоп-реагент, чтобы остановить реакцию, измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски была пропорциональна количеству цитокина, содержащегося в образце [Демьянов А.В, Котов А.Ю., Симбирцев А.С., 2003].

Общий антиоксидантный статус (Total antioxidant status, TAS) – показатель антиоксидантной системы организма. Исследование определяет возможность ферментов, белков и витаминов подавлять негативное действие свободных радикалов на клеточном уровне. Суть метода измерения общего антиоксидантного статуса состоит в заборе крови обследуемого, воздействии на неё гемолизатом и дальнейшем сравнении исследуемых антиоксидантных веществ в норме и в динамике. В основе действия метода лежат гемолиз и хелёз. Для определения супероксиддисмутазы использовался ксантин и ксантиноксидаза (XOD) для генерирования кислородных радикалов, которые, вступая в реакцию с 2-(4-иодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолиумхлорид (I.N.T.), образуют окрашенное в красный цвет соединение формазан. Активность супероксиддисмутазы определялась как величина ингибирования этой реакции. Глутатионпероксидаза с помощью гидроперекиси кумина катализирует окисление глутатиона. В присутствии глутатионредуктазы и НАДФ, окисленный глутатион сразу же восстанавливается с соответствующим окислением НАДФН в НАДФ+. Изменялось снижение абсорбции на 340 нм. Глутатионредуктаза катализирует восстановление глутатиона в присутствии НАДФН, который окисляется в НАДФ+. Изменялось снижение абсорбции на 340 нм. [Ракитский В.Н., Юдина Т.В., 2005].

При изучении взаимосвязи ССА и ассоциированной патологии нами был выполнен фокус-анализ с включением той патологии, частота развития которой увеличивается с возрастом, в том числе: сенсорные дефициты (снижение слуха и зрения); гериатрические синдромы (мальнутриции (недостаточности питания), депрессии, синдром падений, недержание мочи, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин и др.); патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем (хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких); костно-суставная патология (остеопороз, патология суставов); метаболическая патология (сахарный диабет) (рисунок 3).



Рисунок 3. Изучение нозологического статуса у пациентов с ССА

Данный раздел исследований был выполнен посредством непосредственного наблюдения за пациентами, проведения комплексной гериатрической оценки, анализа и выкопировки данных из текущей медицинской документации, объем выборочной совокупности составил 179 пациентов.

Третий блок исследования. Нами были предложены и апробированы меры по оптимизации медико-социальной помощи пациентам с ССА, которые включали в себя три этапа: 1) формулировка вариантов

гетерогенности данного синдрома; 2) подбор вариантов терапии и реабилитации пациентов с различными вариантами ССА (оптимизация медико-социальной помощи) на основе полученных данных о гетерогенности синдрома; 3) проведение проспективного, контролируемого рандомизированного исследования модели оптимизации медико-социальной помощи при различных вариантах ССА (рисунок 4).

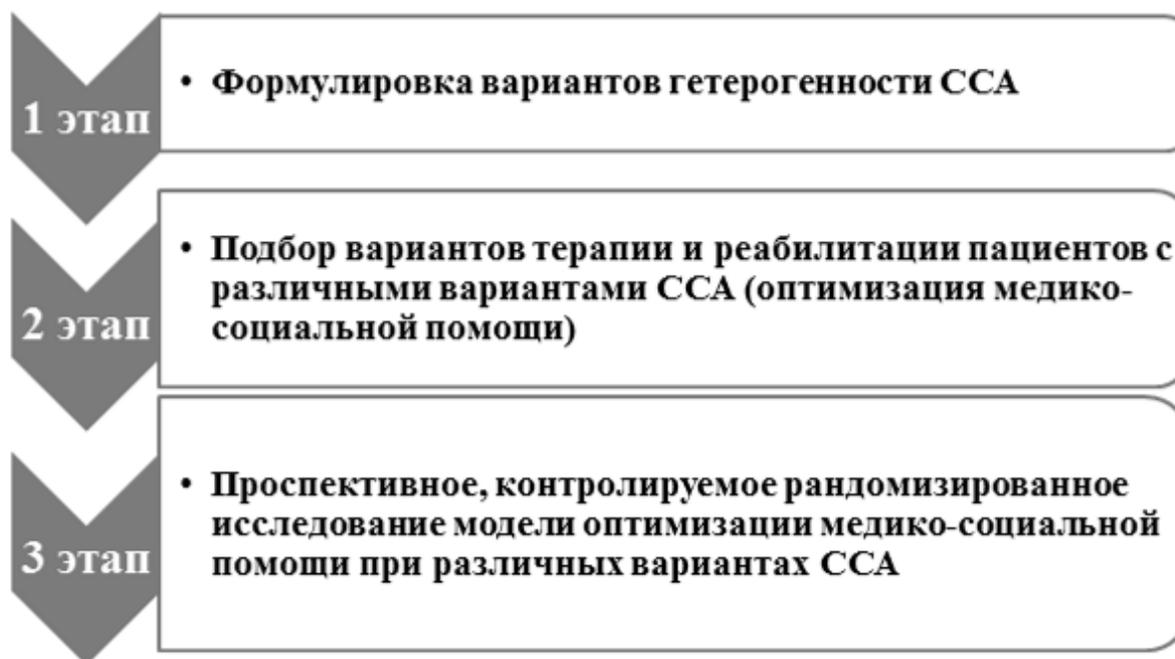


Рисунок 4. Этапы оптимизации медико-социальной помощи пациентам с ССА

С целью апробации мер по оптимизации медико-социальной помощи пациентам с ССА было сформировано 2 группы: контрольная группа - 37 пациентов, основная –39 пациентов. Возраст пациентов составил от 65 до 79 лет, средний возраст в основной группе - $72,3 \pm 3,2$ года, в контрольной – $71,7 \pm 3,4$ года. Группы были полностью сопоставимы по возрасту и клиническому состоянию. Критерии отбора пациентов: возраст пациентов от 65 до 79 лет; наличие ССА по результатам комплексной гериатрической оценки. Критерии исключения: возраст менее 65 лет и старше 90 лет, тяжелое и крайне тяжелое состояние, отсутствие ССА по результатам комплексной гериатрической оценки.

В исследовании были применены современные методы статистической обработки данных, полученных в биомедицинских исследованиях. Был выполнен расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин. Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие величине ошибки достоверности $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием

корреляционного анализа, критерия Пирсона. Данные были внесены в электронные таблицы Excel для проведения математико-статистической обработки данных с применением компьютерной программы Statgraphics Plus for Windows.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пулы гетерогенности синдрома старческой астении

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о том, что ССА представляет собой гетерогенное клиническое состояние. Из обследованных 179 пациентов от 69 до 87 лет (средний возраст $78,4 \pm 2,5$ лет) преобладающие типы нарушений можно было сгруппировать в 3 пула:

1) когнитивные расстройства и эмоциональные нарушения, преобладали у 36,6% (65 пациентов с ССА);

2) нарушение передвижения - 33,8% (60 пациентов);

3) социальные проблемы – были характерны для 54 пациентов (29,6%) (рисунок 5).

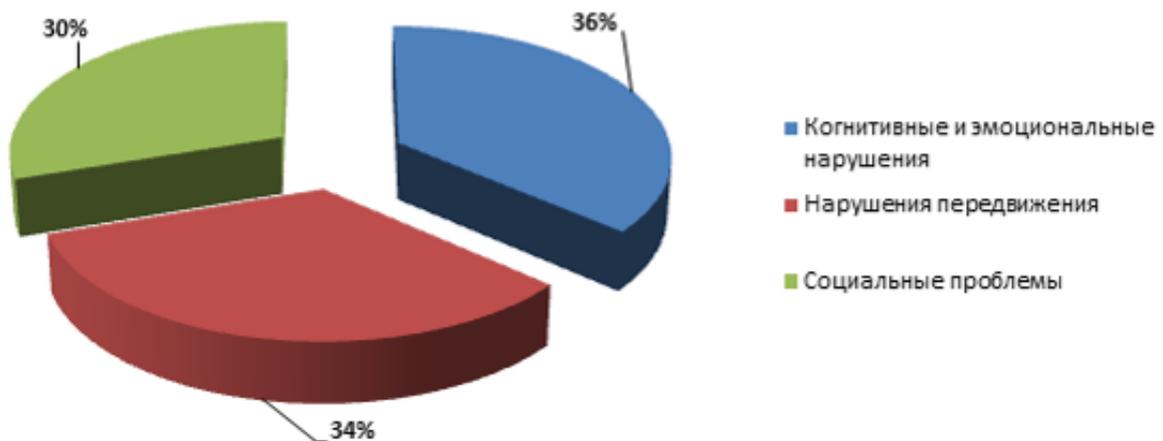
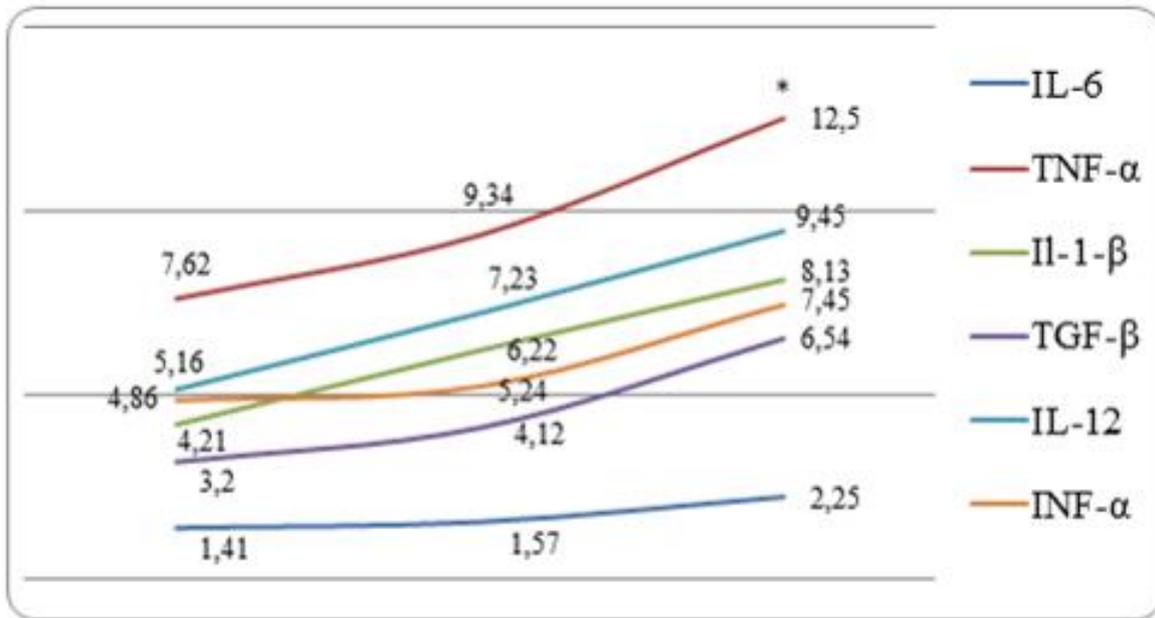


Рисунок 5. ССА как гетерогенное клиническое состояние.

Изменения функционального резерва и профиль старения

Следует отметить, что по мере ухудшения профиля старения и присоединения ССА отмечалось ухудшение нейроиммуноэндокринного статуса пациентов. В частности, наблюдалось достоверное увеличение содержания интерлейкина 6; у лиц без ССА показатель составил $1,54 \pm 0,01$ пг/мл; у пациентов со старческой преастенией – $1,81 \pm 0,03$ пг/мл; с ССА – $1,94 \pm 0,01$ пг/мл. Фактор некроза опухоли у людей здоровых составлял $1,64 \pm 0,51$ пг/мл, а у пациентов со старческой преастенией он повысился в несколько раз и составил $8,12 \pm 0,25$ пг/мл, у пациентов с ССА он был еще выше - $9,14 \pm 0,22$ пг/мл. Интерлейкин 1 бета у здоровых лиц составил $4,71 \pm 0,32$ пг/мл у пациентов со старческой преастенией $4,86 \pm 0,28$ пг/мл, у пациентов с ССА - $5,12 \pm 0,14$ пг/мл. Трансформирующий фактор роста бета

повысился с $3,21 \pm 0,21$ пг/мл у здоровых до $3,54 \pm 0,27$ пг/мл у лиц со старческой преастенией и до $4,15 \pm 0,17$ пг/мл у пациентов с ССА. Интерлейкин 12 изменился следующим образом: у здоровых - $5,20 \pm 0,21$ пг/мл, у лиц со старческой преастенией - $5,41 \pm 0,22$ пг/мл, у пациентов с ССА - $5,34 \pm 0,12$. Интерферон альфа у здоровых лиц составил $4,12 \pm 0,21$ пг/мл, у людей со старческой преастенией - $4,42 \pm 0,22$ пг/мл, у пациентов с ССА - $5,12 \pm 0,25$ (рисунок 6).



* $p < 0,05$ между группами

Рисунок 6. Динамика нейроиммуноэндокринного статуса при разном профиле старения (пг/мл) – при отсутствии ССА, при старческой преастенией, при ССА.

Таким образом, у пациентов с синдромом старческой астении происходит ухудшение нейроиммуноэндокринного статуса, что свидетельствует о том, что содержание сигнальных молекул является важным предиктором прогноза ухудшения состояния данного контингента пациентов. В целом полученные нами данные свидетельствуют об увеличении интенсивности хронического иммунного воспаления по мере ухудшения гериатрического статуса и развития синдрома старческой астении.

Нами было проведено *комплексное изучение оксидативного статуса* в динамике ухудшения профиля старения и развития синдрома старческой астении. Было показано, что по мере формирования неблагоприятного типа старения имело место увеличение содержания прооксидантных агентов и снижение содержания саногенных антиоксидантных сигнальных молекул. Это касалось всего спектра

изученных молекул оксидативного статуса. Было установлено увеличение содержания кетодиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, и снижение содержания молекул витамина Е, общих и небелковых тиолов, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы глутатионредуктазы.

В частности, мы выявили последовательное увеличение содержания кетодиенов с $0,15 \pm 0,01$ до $1,29 \pm 0,03$ ед. опт. плотности на литр ($p < 0,05$); малонового диальдегида с $1,61 \pm 0,06$ до $2,10 \pm 0,07$ микрограмм/моль на литр ($p < 0,05$); оснований Шиффа с $30,02 \pm 3,86$ до $45,12 \pm 2,16$ единиц оптической плотности на миллилитр ($p < 0,05$). С другой стороны достоверно снижалось содержание таких антиоксидатных молекул как витамин Е – с $48,34 \pm 4,21$ до $28,83 \pm 4,24$ мк/моль/л ($p < 0,05$); общие тиолы – с $54,43 \pm 2,71$ до $29,67 \pm 2,86$ микрограмм/миллиоль на литр ($p < 0,05$), небелковые тиолы с $2,98 \pm 0,34$ до $2,34 \pm 0,64$ микрограмм/моль на литр ($p < 0,05$); снизилось также содержание супероксиддисмутаза и антиоксидатных молекул семейства глутатиона – глутатионпероксидазы с $13,24 \pm 1,63$ до $7,5 \pm 1,69$ и глутатионредуктазы с $338,6 \pm 24,7$ до $278,3 \pm 19,8$, $p < 0,05$ (таблица 1).

Таблица 1

Оксидативный статус в динамике развития ССА

Изученный параметр	Здоровые пациенты (n=249)	Пациенты со старческой преастицией (n=57)	Пациенты с ССА (n=179)
Кетодиены (ЕДопт.пл./л)	$0,15 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,03^*$
Малоновый диальдегид (мк/моль/л)	$1,61 \pm 0,06$	$1,86 \pm 0,08$	$2,10 \pm 0,07^*$
Основания Шиффа (пл/мл)	$30,02 \pm 3,86$	$37,06 \pm 2,78$	$45,12 \pm 2,16^*$
Витамин Е (мк/моль/л)	$48,34 \pm 4,21$	$37,65 \pm 3,62$	$28,83 \pm 4,24^*$
Общие тиолы (мк/моль/л)	$54,43 \pm 2,71$	$39,45 \pm 2,92$	$29,67 \pm 2,86^*$
Небелковые тиолы (мк/моль/л)	$2,98 \pm 0,34$	$2,67 \pm 0,45$	$2,34 \pm 0,64^*$
Супероксиддисмутаза (усл.ЕД)	$1,42 \pm 0,35$	$1,01 \pm 0,24$	$0,76 \pm 0,22^*$
Глутатионпероксидаза (мк/моль/л)	$13,24 \pm 1,63$	$9,5 \pm 1,71$	$7,5 \pm 1,69^*$
Глутатионредуктаза (мк/моль/л)	$338,6 \pm 24,7$	$300,5 \pm 20,7$	$278,3 \pm 19,8^*$

* $p < 0,05$ в динамике ухудшения состояния

Полученные результаты подтверждают точку зрения о том, что ССА является в том числе митохондриальной патологией, при которой происходит развитие выраженного окислительного стресса, а также снижается активность протеосомальных ферментов.

Нами было также изучено *влияние микробиоты кишечника* на развитие ССА. В последнее время активно изучается состояние микробиоты кишечника в генезе различных патологических состояний. Старение человека сопровождается дисбиозом кишечной микрофлоры. На патогенетическом уровне происходят снижение количества и разнообразности нормальной микрофлоры, увеличение количества патогенных микроорганизмов, увеличение проницаемости кишечной стенки, снижение функционально-двигательной активности кишечника, снижение уровня и скорости метаболических процессов кишечника, увеличение активации процессов воспаления, снижение и ослабление иммунитета, увеличение предрасположенности к хроническим заболеваниям и др. Развитие дисбиоза кишечной микрофлоры ассоциировано также с приемом лекарственных средств, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Среди данной группы людей, как правило, в наибольшей степени по сравнению с другими возрастными группами, распространено явление полипрагмазии [Камчатнов П.Р., 2009; Костин В.И., 2009; Кирщина И.А., Габдрафикова Ю.С., 2015; Суворов А.Н., 2017].

С точки зрения патогенетических процессов возраст-ассоциированных заболеваний формирование дисбиоза кишечной микрофлоры приводит к целому ряду клинических состояний: усиление предрасположенности к инфекционным заболеваниям; увеличение распространенности кишечных расстройств; склонность к развитию злокачественных новообразований; увеличение количества сердечно-сосудистой патологии; формирование болезни Паркинсона; формирование нейродегенеративной деменции (болезни Альцгеймера), развитие артериальной гипертензии и др. Таким образом, для предупреждения возраст-ассоциированной патологии существенное значение имеет коррекция дисбиоза кишечной микрофлоры [Конев Ю.В., Каган Л.Г., Трубникова И.А., 2009; Костюкевич О.И., 2001; Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Шабалина М.Р., 2017].

При хроматографическом исследовании кала было выявлено, что по мере развития старческой астении отмечалось достоверное снижение общей концентрации короткоцепочечных жирных кислот: у людей с сохранным здоровьем – $8,77 \pm 0,182$ мг/г, при старческой преастении – $7,21 \pm 1,83$ мг/г, старческой астении – $6,15 \pm 1,25$ мг/г ($p < 0,05$). Также по мере присоединения неблагоприятного профиля старения имело место прогрессирующее падение анаэробного индекса, с $0,561 \pm 0,05$ единиц у здоровых гериатрических пациентов до $0,404 \pm 0,05$ единиц при ССА, $p < 0,05$ (таблица 2).

Таблица 2

Микробиота кишечника у пациентов по мере ухудшения профиля старения

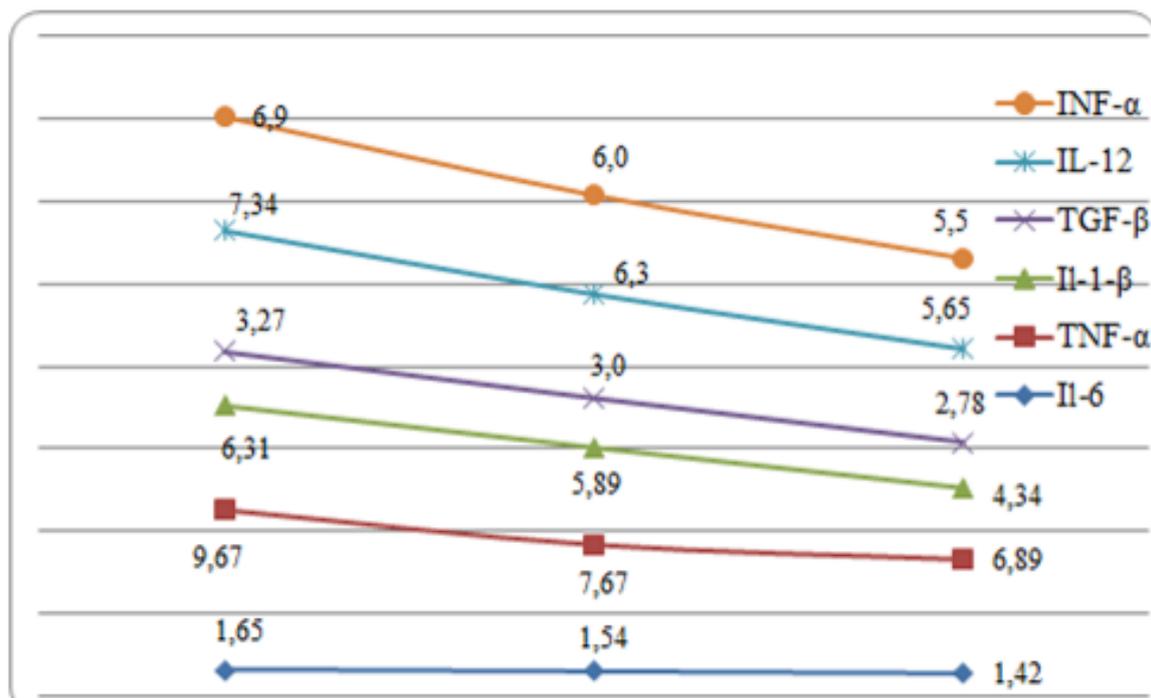
Изученный параметр	Здоровые (n=249)	Старческая преастения (n=57)	Синдром старческой астении (n=179)
Общая концентрация кислот (мг/г)	8,77±0,182	7,21±1,83	6,15±1,25*
Анаэробный индекс (ЕД)	0,561±0,05	0,521±0,07	0,402±0,05*

Полученные данные свидетельствуют о том, что при развитии ССА происходит увеличение активности аэробных популяций и протеолитических микроорганизмов и снижение общей метаболической активности облигатных микроорганизмов.

Функциональный резерв и гетерогенность синдрома старческой астении

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с тремя преобладающими нарушениями гериатрического статуса имели место разные особенности состояния нейроиммуноэндокринного, оксидативного статуса и микробиоты кишечника.

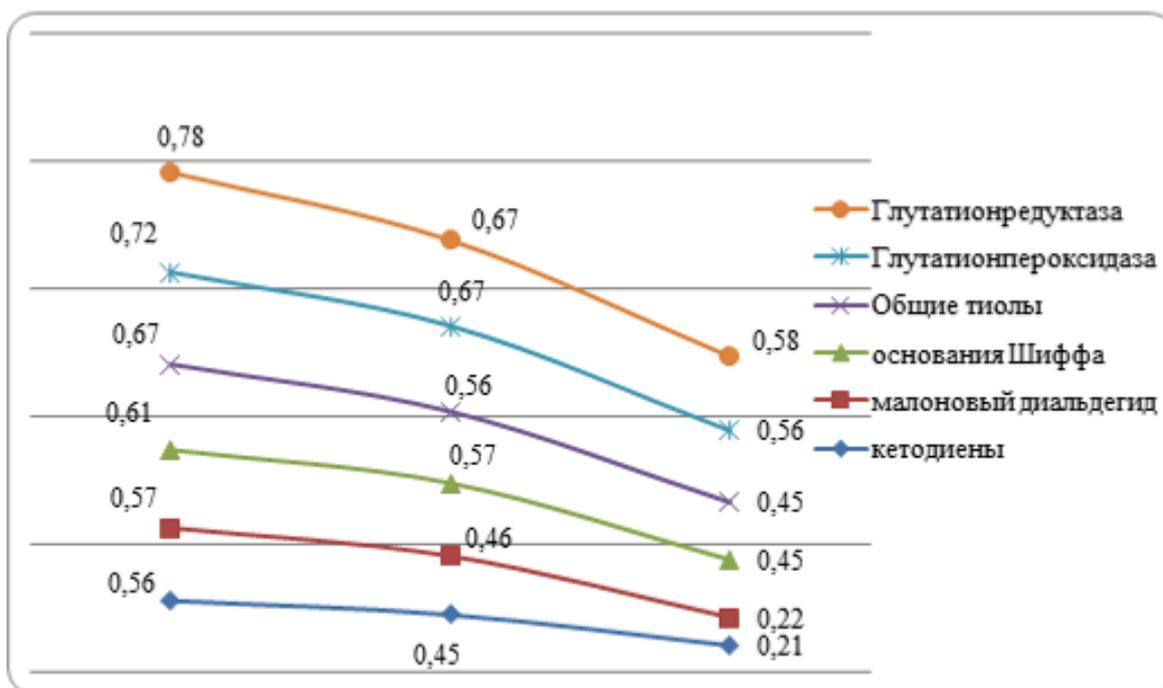
Степень провоспалительного фона была достоверно более выраженной в отношении всех изученных сигнальных молекул при ограничении двигательной активности, имела достоверно меньшую степень выраженности при наличии когнитивных и эмоциональных проблем, меньшая степень нейроиммуноэндокринного дисбаланса была отмечена нами при ССА с ведущей социальной дезадаптацией пациента (рисунок 7).



* $p < 0,05$ между группами

Рисунок 7. Особенности нейроиммуноэндокринного статуса при гетерогенности синдрома старческой астении

Аналогичные закономерности были выявлены в отношении оксидативного статуса. Так, у пациентов с ССА достоверно более выраженные оксидативные изменения были при ограничении двигательной активности, оксидативный стресс был достоверно менее выражен при наличии когнитивных и эмоциональных проблем, наименьшая степень оксидативных изменений была выявлена при социальной дезадаптации пациента (рисунок 8).



* $p < 0,05$ между группами

Рисунок 8. Оксидативный статус и гетерогенность ССА

Вместе с тем, нами не было выявлено достоверной разности показателей при различных преобладающих дезадаптирующих синдромах в отношении кишечной микробиоты (таблица 3).

Таблица 3

Кишечная микробиота и гетерогенность ССА

Изученный параметр	Двигательные нарушения	Когнитивные нарушения	Социальная дезадаптация
Общая концентрация кислот (мг/г)	6,16±1,83	6,17±1,63	6,15±1,25
Анаэробный индекс (ЕД)	0,404±0,06	0,403±0,07	0,402±0,09

Так, общая концентрация кислот в каловых массах колебалась в пределах 6,15±1,25– 6,17±1,63 мг/г, а анаэробный индекс был в пределах 0,402±0,09 – 0,404±0,06 Единиц вне зависимости от преобладания двигательных, когнитивных или социальных ограничений.

Полученные изменения коррелировали с различными клиническими состояниями, которые формировались в ССА. В настоящее время в Российской Федерации ССА является преимущественно кумулятивным состоянием, развитие которого обусловлено феноменом полиморбидности [Гилева В.В., 2009; Кауров Б.А., Матюхина Е.Б., 2014; Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И., 2013]. Нами было выявлено, что в плане

полиморбидных патогенетических влияний наиболее тяжелым вариантом была старческая астения с ведущим гериатрическим дефицитом - двигательными нарушениями, которые характеризуются патологией, которая в значительной степени снижает функциональный резерв. Она была обусловлена комбинацией таких состояний как суставная патология, на первый план при этом выходило артрозное поражение крупных суставов ($\chi^2=0,7$); хронической сердечной недостаточностью ($\chi^2=0,7$) и обструктивной болезни легких ($\chi^2=0,7$), при которых ограничения передвижения происходило за счет одышки и вторичного миопатического синдрома; сахарный диабет с окклюзионным поражением мелких и средних артерий нижних конечностей ($\chi^2=0,6$) и их полинейропатией, остеопороза ($\chi^2=0,6$), головокружение и синдром падений ($\chi^2=0,6$). Немаловажную роль имели анамнестические указания на онкологическую патологию ($\chi^2=0,6$) и травмы, сопровождающимися переломами ($\chi^2=0,6$).

Полученные результаты коррелируют с тяжестью нейроиммуноэндокринных нарушений и оксидативного статуса, что в совокупности позволяет расценивать превалирование двигательного гериатрического дефицита как наиболее тяжелую форму ССА с низким функциональным резервом и потенциально неблагоприятным прогнозом.

Было выявлено, что пациенты с когнитивными нарушениями имели целый ряд заболеваний. Вместе с тем эти клинические состояния характеризуются меньшей степенью нейроиммуноэндокринных и оксидативных изменений, в частности с сенсорными дефицитами, к которым относятся нарушения слуха и зрения ($\chi^2=0,8$); с инсультом в анамнезе ($\chi^2=0,7$), тревогой и депрессией ($\chi^2=0,7$), сахарным диабетом ($\chi^2=0,6$), который протекает с частыми гипогликемическими состояниями, обусловленными снижением уровня самоконтроля за приемом гипогликемических препаратов и сниженным контролем со стороны микроокружения пациента. Статистически достоверная взаимосвязь с превалированием когнитивного и эмоционального дефицита при ССА была выявлена в отношении головокружения и синдрома падений ($\chi^2=0,5$), а также анемического синдрома ($\chi^2=0,5$).

Наиболее благоприятным вариантом гериатрического дефицита при синдроме старческой астении с точки зрения состояния функционального резерва была социальная дезадаптация, при этом на первый план выходили такие патологические изменения как нарушения слуха и зрения ($\chi^2=0,8$), синдром недержания мочи ($\chi^2=0,7$), тревога и депрессия ($\chi^2=0,7$).

Таким образом, в результате проведенного исследования нами показано, что у пациентов с ССА имеются разные степени снижения функционального резерва, которые могут быть детализированы посредством содержания нейроиммунных сигнальных молекул и оксидативного статуса, при этом наиболее неблагоприятные изменения отмечаются при двигательных нарушениях, меньшая степень

неблагоприятных изменений имела место при когнитивных нарушениях, а наиболее благоприятный фон снижения функционального резерва наблюдался при социальной дезадаптации.

Оптимизация медико-социальной помощи гериатрическим пациентам с синдромом старческой астении с позиции его гетерогенности

Полученные результаты легли в основу разработанной нами оригинальной модели медико-социальной помощи при ССА с точки зрения его гетерогенности как основного клинического состояния в современной гериатрии (рисунок 9).

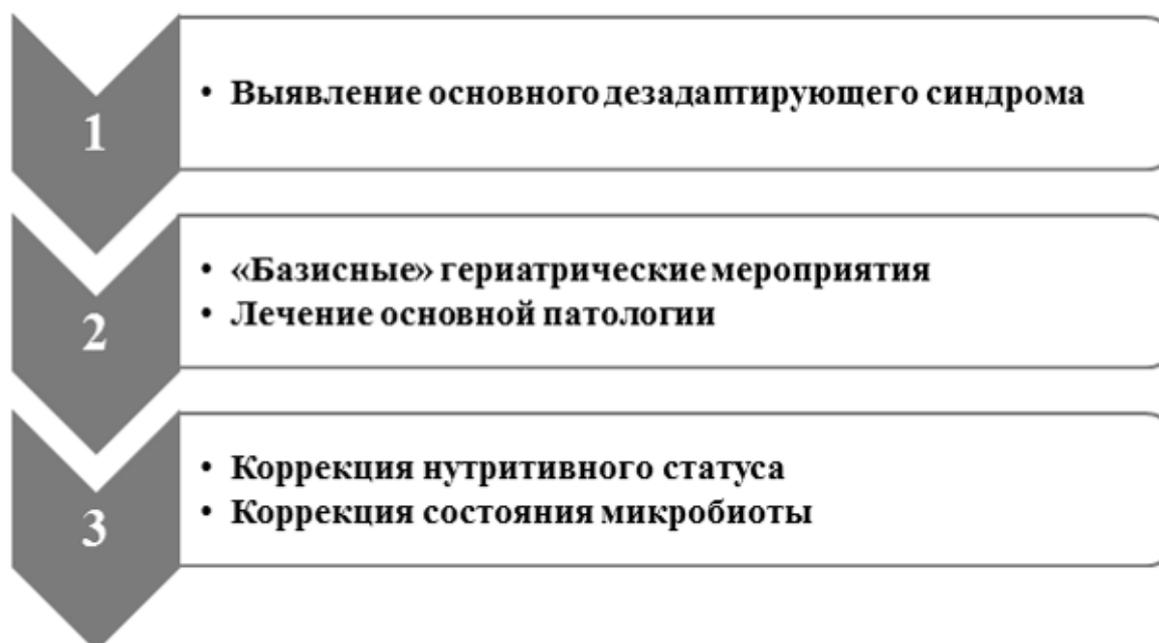


Рисунок 9. Модель оптимизации медико-социальной помощи при ССА

Данная модель включает в себя три блока. *Первый блок* заключается в детализации диагностики, когда целесообразно не только верифицировать ССА, но и оценивать ведущий гериатрический дефицит по трем основным направлениям: ограничения передвижения и походки (двигательные нарушения); когнитивные и эмоциональные расстройства; социальная дезадаптация. При этом важно понимать, что в алгоритм комплексной гериатрической оценки, содержание которой может меняться в зависимости от региона и даже учреждения, нужно обязательно включать опросники и шкалы, которые ориентированы на выявление именно этих дефицитов.

Второй блок предполагает оптимизацию лечебно-реабилитационных мероприятий, когда необходимо с точки зрения критериев STOPP/START назначить лекарственную терапию с позиций ограничения полипрагмазии по поводу основной патологии, а также провести «базисные» гериатрические мероприятия, такие как купирование при помощи средств

технической поддержки и реабилитации сенсорных дефицитов, ограничений походки и равновесия, создание удобной для гериатрического пациента терапевтической среды, например, обеспечение комфортного присаживания, пользования ванной и туалетом и др.

В качестве *третьего блока* нами предлагается, в связи с полученными данными о роли оксидативного стресса и хронического иммунного воспаления, а также кишечной микробиоты в генезе патогенезе ССА при разных ведущих гериатрических дефицитах, проводить **коррекцию нутритивного статуса и состояния кишечной микробиоты**.

Для коррекции нутритивного статуса и состояния микробиоты нами был использован «Мемотон» («Memoton»). Это оригинальный препарат для нутрицевтической поддержки, который является сочетанием L-карнитина, липоевой кислоты и коэнзима Q10, которые в комплексе обладают способностью ингибировать процессы преждевременного старения за счет мощного антиоксидантного и противовоспалительного эффектов. «Мемотон» был разработан совместно лабораторией «Геронтион» Научно-исследовательского медицинского центра «Геронтология» (г. Москва, Российская Федерация) и отделом лекарственных веществ Института физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси (г. Минск, Республика Беларусь). «Мемотон» является первым на отечественном рынке препаратом, который применяется в мультимодальных программах профилактики и реабилитации для предупреждения возрастного снижения памяти (доброкачественная когнитивная забывчивость).

Применение «Мемотона» рекомендуется в комплексном лечении синдрома преждевременного старения, при снижении неспецифического иммунитета, в том числе сезонного характера, после тяжелых заболеваний и операций, при саркопении, которые объединены в нецеребротропные эффекты препарата. Данный препарат применялся в комплексе с другими методами в составе мультимодальных реабилитационных программ по 1 таблетке на протяжении одного месяца, всего 2 курса на протяжении полугодия (шести месяцев).

Для коррекции состояния кишечной микробиоты нами был использован пробиотик Лацидофил, который мы применяли по стандартной схеме. Лацидофил является пробиотиком, капсулы которого включают в себя живые молочнокислые бактерии. 1 капсула препарата Лацидофил[®]-WM содержит 2 миллиарда живых лиофилизированных бактерий (*Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 – 1,9 млрд.; *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 – 0,1 млрд.). Лактобактерии R0011 и R0052 обладают относительно медленным выведением из кишечника, которое составляет от 7-ми до 15-ти суток, по окончании лечебного или профилактического курса применения. Пребывание данных лактобактерий в просвете кишечника положительно влияет на процессы нормализации собственной

микрофлоры, усиливает механизм защиты от патогенных бактерий, нормализует барьерную функцию кишечника и увеличивает иммунный ответ [Щекина М.И., 2009; Гришель А.И., Кишкурно Е.П., 2009; Погожева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М., 2017; Суворов А.Н., 2017].

При внедрении предложенной модели нами было выявлено, что имелось достоверное снижение провоспалительных сигнальных молекул как в динамике до и после исследования, так и между контрольной и основной группой. В целом при ССА вне зависимости от преобладающего гериатрического дефицита в основной группе наблюдалось снижение иммунного воспаления, улучшение нейроиммуноэндокринного профиля по всем изучаемым показателям. В частности было выявлено достоверное снижение в основной группе показателей, которые характеризуют иммунное воспаление: интерлейкина 6 с $1,53 \pm 0,04$ до $1,34 \pm 0,03$ пг/мл; фактора некроза опухоли альфа с $7,63 \pm 0,58$ до $7,41 \pm 0,52$ пг/мл; интерлейкина 1 бета с $4,77 \pm 0,63$ до $4,27 \pm 0,61$ пг/мл; трансформирующего фактора роста бета с $3,23 \pm 0,24$ до $3,01 \pm 0,13$ пг/мл; интерлейкина 12с $5,25 \pm 0,25$ до $5,01 \pm 0,18$ пг/мл; интерферона альфа с $4,85 \pm 0,24$ до $4,13 \pm 0,15$ пг/мл (таблица 4).

Таблица 4

Статус хронического иммунного воспаления у пациентов в контрольной и основной группе

Показатель (пг/мл)	Контрольная группа (n=37)		Основная группа (n=39)	
	до	после	до	после
IL-6	$1,54 \pm 0,02$	$1,55 \pm 0,06$	$1,53 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,03^*$
TNF- α	$7,65 \pm 0,54$	$7,68 \pm 0,59$	$7,63 \pm 0,58$	$7,41 \pm 0,52^*$
IL-1- β	$4,76 \pm 0,32$	$4,78 \pm 0,67$	$4,77 \pm 0,63$	$4,27 \pm 0,61^*$
TGF- β	$3,22 \pm 0,25$	$3,24 \pm 0,27$	$3,23 \pm 0,24$	$3,01 \pm 0,13^*$
IL-12	$5,18 \pm 0,27$	$5,29 \pm 0,28$	$5,25 \pm 0,25$	$5,01 \pm 0,18^*$
INF- α	$4,88 \pm 0,24$	$4,89 \pm 0,27$	$4,85 \pm 0,24$	$4,13 \pm 0,15^*$

* $p < 0,05$ между группами

Вместе с тем, в отношении оксидативного статуса мы выявили достоверное снижение в основной группе показателей, которые характеризуют прооксидантную активацию, таких как кетодиены (с $1,28 \pm 0,02$ до $1,29 \pm 0,01$ ЕД опт.пл./л в контрольной группе и с $1,27 \pm 0,09$ до $1,21 \pm 0,02$ ЕД опт.пл./л в основной группе, $p < 0,05$); малоновый диальдегид (с $2,11 \pm 0,06$ до $2,09 \pm 0,05$ мк/моль/ли с $2,11 \pm 0,04$ до $1,67 \pm 0,09$ мк/моль/л соответственно, $p < 0,05$) и основания Шиффа (с $45,11 \pm 2,13$ до $45,14 \pm 2,11$ пл/мл и с $45,14 \pm 2,17$ до $40,09 \pm 2,11$ пл/мл соответственно,

$p < 0,05$), но при этом показатели, которые характеризуют антиоксидантную защиту достоверно не изменились. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Динамика оксидативного статуса

Изученный параметр	Контрольная группа (n=37)		Основная группа (n=39)	
	Кетодиены (ЕД опт.пл./л)	1,28±0,02	1,29±0,01	1,27±0,09
Малоновый диальдегид (мк/моль/л)	2,11±0,06	2,09±0,05	2,11±0,04	1,67±0,09*
Основания Шиффа (пл/мл)	45,11±2,13	45,14±2,11	45,14±2,17	40,09±2,11*
Витамин Е (мк/моль/л)	28,82±4,25	28,82±4,28	28,83±4,28	28,86±4,22
Общие тиолы (мк/моль/л)	29,69±2,83	29,63±2,84	29,63±2,89	29,61±2,74
Небелковые тиолы (мк/моль/л)	2,35±0,62	2,35±0,64	2,39±0,62	2,35±0,68
Супероксиддисмутаза (усл.ЕД)	0,76±0,21	0,76±0,29	0,75±0,19	0,76±0,34
Глутатионпероксидаза (мк/моль/л)	7,5±1,68	7,4±1,76	7,4±1,65	7,5±1,84
Глутатионредуктаза (мк/моль/л)	278,7±18,9	278,6±19,5	278,4±19,7	278,4±19,9

* $p < 0,05$ между группами

Включение в состав комплексных лечебно-реабилитационных мер пробиотика закономерно привело к улучшению статуса кишечной микробиоты у пациентов основной группы за счет увеличения общей концентрации короткоцепочных жирных кислот в кале по данным хроматографического исследования с $6,16 \pm 1,22$ мг/г до лечения до $8,23 \pm 1,24$ мг/г через 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,05$), увеличению анаэробного индекса с $0,407 \pm 0,02$ ЕД до лечения до $0,422 \pm 0,05$ ЕД через 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,05$), причем эти данные имеют достоверную положительную корреляцию с положительной динамикой статуса хронического иммунного воспаления (таблица 6).

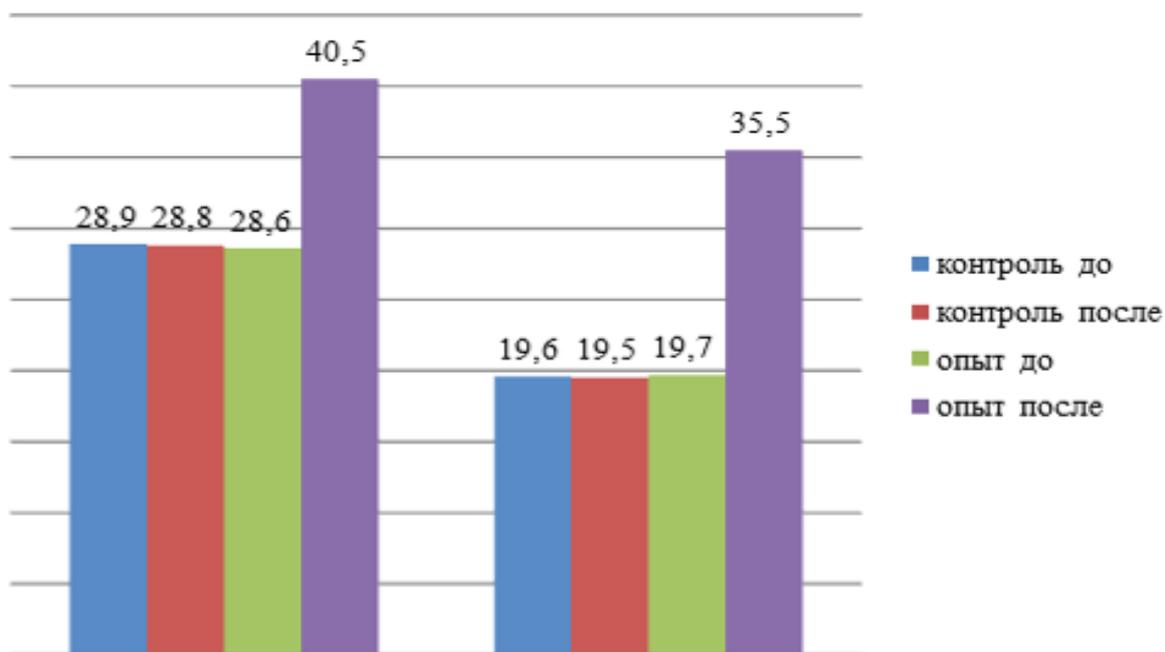
Таблица 6

Динамика состояния кишечной микробиоты

Изученный параметр	Контрольная группа (n=37)		Основная группа (n=39)	
	до	после	до	после
Общая концентрация кислот (мг/г)	6,14±1,23	6,12±1,29	6,16±1,22	8,23±1,24*
Анаэробный индекс (ЕД)	0,407±0,04	0,408±0,03	0,404±0,02	0,422±0,05*

* $p < 0,05$ внутри группы

На протяжении шестимесячного проспективного исследования при использовании разработанной модели нами была выявлена положительная динамика двигательного гериатрического дефицита за счет улучшения устойчивости и ходьбы в связи с улучшением течения суставной патологии ($r=0,09$, $p < 0,05$); повышения качества жизни при сопутствующей хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких ($r=0,08$, $p < 0,05$); снижения степени выраженности остеопороза, головокружения и уменьшения риска развития синдрома падений ($r=0,08$, $p < 0,05$), улучшения контроля течения сахарного диабета ($r=0,08$, $p < 0,05$), что в целом было сопряжено с улучшением нейроиммуноэндокринного фона (рисунок 10).

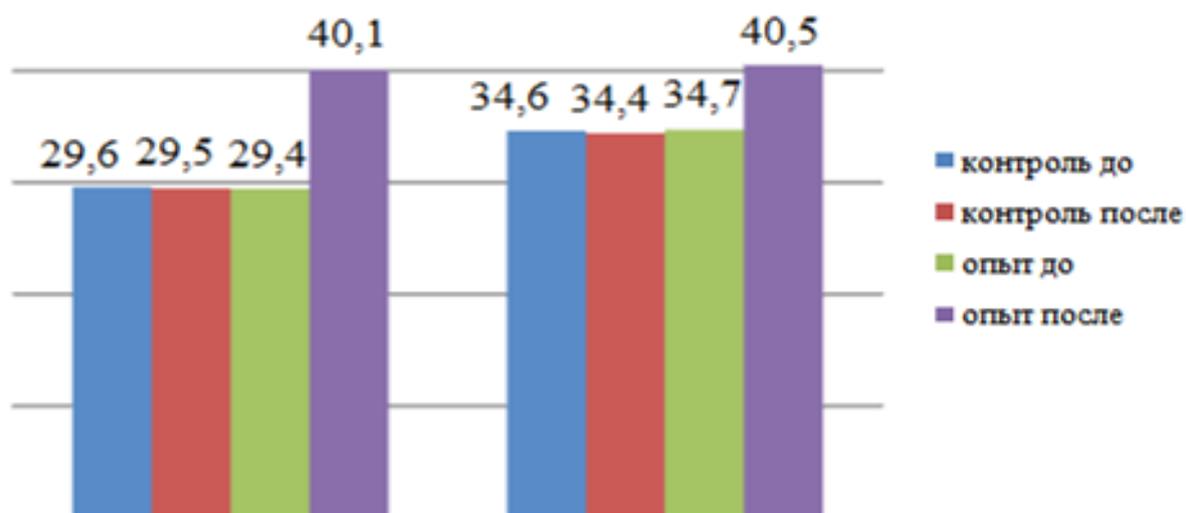


* $p < 0,05$ между группами

Рисунок 10. Корреляционный анализ динамики двигательной функции.

Разработанная нами модель способствовала положительной динамике такого гериатрического дефицита как когнитивное снижение и

ухудшение эмоционального фона в первую очередь за счет снижения выраженности нарушения слуха и зрения в связи с их коррекцией ($r=0,09$, $p<0,05$), повышением качества реабилитации при неврологических последствиях инсульта ($r=0,08$, $p<0,05$); снижения выраженности тревоги и депрессии ($r=0,08$, $p<0,05$), более адекватным течением сахарного диабета ($r=0,07$, $p<0,05$), снижением степени головокружения и купированием анемического синдрома ($r=0,08$, $p<0,05$). При этом с точки зрения функционального резерва на первое место при когнитивном и эмоциональном гериатрическом дефиците выходили такие параметры как снижение активности прооксидантных ферментных систем за счет применения «Мемотона» и нормализацией активности кишечной микробиты при применении пробиотика (рисунок 11).



* $p<0,05$ между группами

Рисунок 11. Корреляционный анализ динамики когнитивной функции.

Нами было выявлено, что применение разработанной модели улучшает уровень социальной адаптации, прежде всего, за счет коррекции нарушения слуха и зрения ($r=0,08$, $p<0,05$), важное значение имело купирование синдрома недержания мочи ($r=0,09$, $p<0,05$), особенно у женщин; а также снижение уровня тревоги и депрессии ($r=0,07$, $p<0,05$).

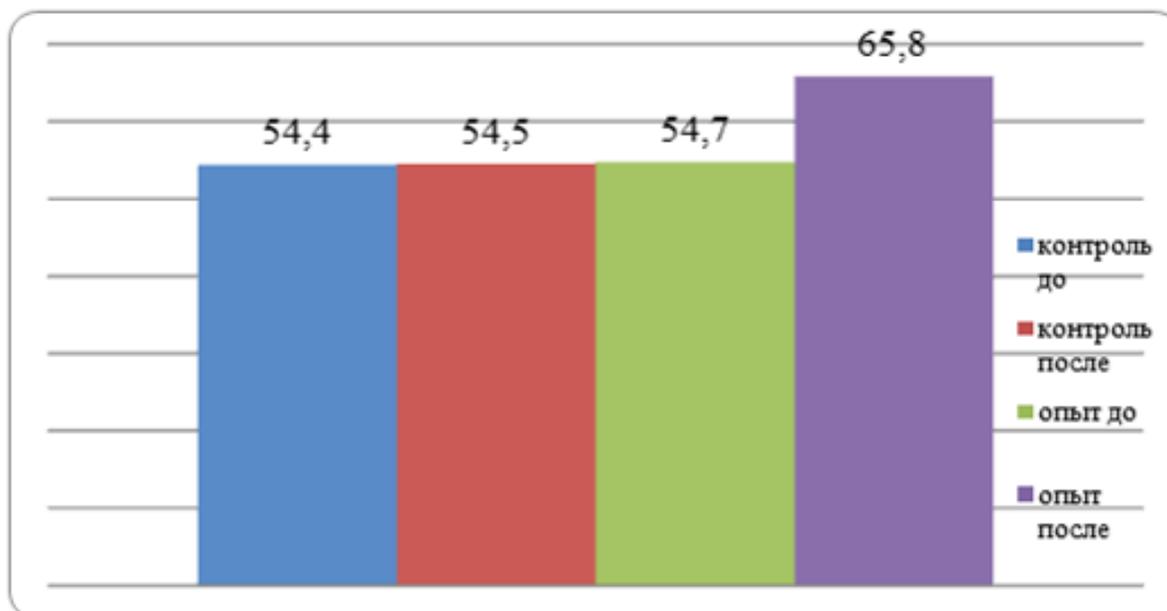


Рисунок 12. Корреляционный анализ динамики социального статуса

В целом применение предложенной методики ведения гериатрического пациента с ССА позволяет достоверно улучшить функциональную способность за счет медицинского компонента – снижения полипрагмазии ($\chi^2=0,7$), падений ($\chi^2=0,8$), купирования боли и улучшения настроения ($\chi^2=0,9$); социального компонента – в связи со снижением степени одиночества ($\chi^2=0,8$) и повышения уровня социальной активности ($\chi^2=0,8$); отношения самого пациента – повышение уровня автономии ($\chi^2=0,8$) и контроля за принятием решений ($\chi^2=0,9$) (рисунок 13).

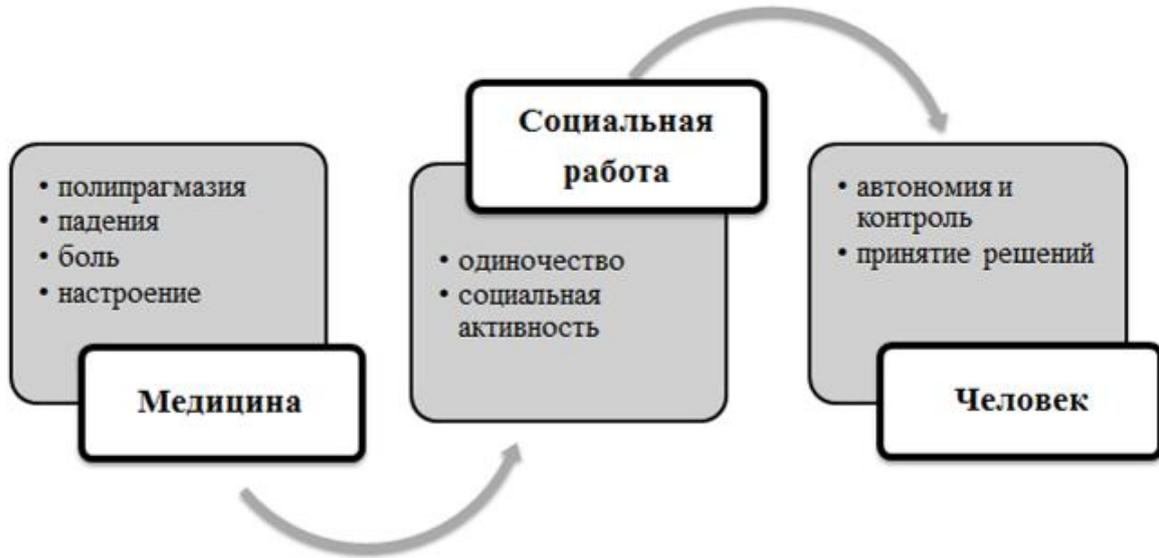


Рисунок 13. Динамика гериатрического статуса при оказании помощи пациенту с ССА

Полученные в исследовании результаты позволяют добиться пациент-ориентированного подхода к оказанию помощи при ССА, что сопровождается повышением качества жизни согласно опроснику SF-36 (таблица 7).

Таблица 7

Динамика качества жизни (в расчёте на 100 пациентов)

Шкалы	Контрольная группа (n=37)		Основная группа (n=39)	
	до	после	до	после
1. Физическое функционирование	40,3 ± 9,1	41,2 ± 9,3	39,8 ± 8,8	67,2 ± 22,1*
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	52,6±11,2	54,6±11,4	54,8±11,4	73,8±28,5*
3. Интенсивность боли	62,6±17,2	60,0±17,0	63,5±19,0	30,1±19,3
4. Общее состояние здоровья	45,8±9,8	48,6±10,2	44,6±9,9	59,2±13,4*
5. Жизненная активность	35,7±7,2	38,8±8,8	36,6±7,6	51,7±10,7*
6. Социальное функционирование	38,1±8,8	40,2±9,0	38,0±8,8	46,9±16,7*
7. Ролевое функционирование,	55,2±11,3	58,1±11,6	55,0±11,4	71,2±21,7*

обусловленное эмоциональным состоянием				
8. Психическое здоровье	65,9±22,5	67,2±22,6	64,8±20,6	73,6±25,2*
Физический компонент здоровья	50,3±11,8	55,5±12,2	50,7±9,8	67,1±20,8*
Психологический компонент здоровья	48,7±12,5	50,2±12,6	48,8±17,8	60,9±18,6*
Визуально-аналоговая шкала – ВАШ (мм)	38,8±11,7	39,9±11,8	40,2±11,8	45,3±16,8*

* $p < 0,05$, разность показателей достоверна между пациентами основной группы до и после применения усовершенствованной тактики ведения

Так, в частности наблюдается достоверное улучшение показателей в основной группе по сравнению с контрольной: физическое функционирование с $39,8 \pm 8,8$ до $67,2 \pm 22,1$; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием с $54,8 \pm 11,4$ до $73,8 \pm 28,5$; интенсивность боли с $63,5 \pm 19,0$ до $32,1 \pm 19,3$; общее состояние здоровья с $44,6 \pm 9,9$ до $59,2 \pm 13,4$; жизненная активность с $36,6 \pm 7,6$ до $51,7 \pm 10,7$; социальное функционирование с $38,0 \pm 8,8$ до $46,9 \pm 16,7$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием с $55,0 \pm 11,4$ до $71,2 \pm 21,7$; психическое здоровье с $64,8 \pm 20,6$ до $73,6 \pm 25,2$; физический компонент здоровья с $50,7 \pm 9,8$ до $67,1 \pm 20,8$; психологический компонент здоровья с $48,8 \pm 17,8$ до $60,9 \pm 18,6$; визуально-аналоговая шкала – ВАШ (мм) с $40,2 \pm 11,8$ до $45,3 \pm 16,8$.

Таким образом, основными научными итогами проведенного исследования является научное обоснование модели дифференцированной медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астении, которая основана на выявлении ведущего гериатрического дефицита, определении функционального резерва гериатрического пациента (нейроиммунноэндокринный и оксидативный статус, состояние микробиоты кишечника), научное обоснование комплекса мер, направленных на конкретный гериатрический дефицит.

ВЫВОДЫ

1. Синдром старческой астении является гетерогенным клиническим состоянием, при этом у 36,6% гериатрических пациентов имели преимущественно когнитивные и эмоциональные нарушения, у 33,8% - нарушений передвижения, а у 29,6% развиваются преимущественно социальные ограничения.

2. Синдром старческой астении характеризуется гетерогенностью функционального резерва, так как по мере ухудшения профиля старения имело место достоверное ухудшение нейроиммуноэндокринного и оксидативного статуса, состояния кишечной микробиоты, но выраженность изменений отличалась в зависимости от преобладающего дезадаптирующего синдрома.

3. Синдром старческой астении с преимущественным нарушением передвижения характеризовался кумуляцией суставной патологии, хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности, остеопороза, сахарного диабета, онкологической патологией в анамнезе, что сопровождалось наиболее выраженными изменениями оксидативного и нейроиммуноэндокринного статуса.

4. Пациенты с синдромом старческой астении с превалированием когнитивных и эмоциональных нарушений имели преимущественно в анамнезе нарушение слуха и зрения, инсульт в анамнезе, тревогу и депрессию, сахарный диабет с гипогликемическими состояниями, головокружения и синдром падений, анемический синдром, что сопровождалось умеренными оксидативными и нейроиммуноэндокринными сдвигами.

5. Синдромом старческой астении с основными социальными нарушениями характеризовался кумуляцией нарушения слуха и зрения, синдромом недержания мочи, тревогой и депрессией, что сопровождалось наиболее благоприятным нейроиммуноэндокринным и оксидативным фоном.

6. Разработанная модель дифференцированной медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астенией включает в себя дифференцированный подход к данному синдрому с точки зрения превалирования двигательных, когнитивно-эмоциональных и социальных нарушений и включает в себя три блока: выявление основного дезадаптирующего синдрома; лечение основной патологии и «базисные» гериатрические мероприятия в зависимости от ведущего дезадаптирующего синдрома; коррекцию нутритивного статуса и состояния микробиоты для всех пациентов с синдромом старческой астении, комплекса мер, направленного на конкретный гериатрический дефицит.

7. Предложенная модель дифференцированной медико-социальной помощи пациентам с синдромом старческой астении характеризовалась достоверным улучшением статуса хронического иммунного воспаления, улучшением оксидативного статуса за счет снижения оксидантной нагрузки в связи со снижением содержания кетодиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа и положительной динамики кишечной микробиоты за счет увеличения общей концентрации кислот и анаэробного индекса, положительной динамикой качества жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике синдрома старческой астении целесообразно основываться на принципе его гетерогенности, что обусловлено необходимостью дифференцированного подхода при оказании медико-социальной помощи гериатрическим пациентам. При этом необходимо дифференцировать три основных направления снижения функционального резерва и функциональной способности у данных пациентов, а именно нарушение передвижения, когнитивные и эмоциональные расстройства, социальные ограничения.

2. Для прогнозирования снижения функциональной способности (functional ability) и объективизации функционального резерва пожилых пациентов с синдромом старческой астении целесообразным является изучение их статуса с точки зрения содержания провоспалительных сигнальных цитокинов, оксидативного статуса и кишечной микробиоты.

3. При оказании помощи пациентам с синдромом старческой астении целесообразным является применение нутрицевтического препарата «Мемотон» (состоит из L-корнитина, липоевой кислоты и коэнзима Q10, в дозе 1 таблетка в день в течение месяца, 2 курса в течение 6 месяцев); и пробиотика Лацидофил для активации саногенных процессов и коррекции статуса кишечной микробиоты.

4. Динамику состояния пациентов с синдромом старческой астении с разными дезадаптирующими синдромами целесообразно проводить через 6 месяцев после оптимизации лечения основного дезадаптирующего синдрома по критериям STOPP/START для снижения медикаментозной нагрузки, проведения «базисных» гериатрических мероприятий, коррекции нутритивного статуса и состояния микробиоты. При этом в качестве критерия оценки целесообразным является изучение статуса иммунного воспаления, динамики оксидативного статуса и состояния кишечной микробиоты, а также клиническая оценка состояния пациента по данным принятой в гериатрической практике комплексной гериатрической оценки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в реализации предложенной модели на практике и разработке профилактических мер по формированию синдрома старческой астении с учетом выявленных многофакторных причинно-следственных связей развития этого состояния. Также перспективным представляется поиск составного индекса мультисистемных биомаркеров для ранней диагностики синдрома старческой астении, основываясь на выявленных молекулярных взаимодействиях формирования данного состояния.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Генетическое тестирование - основа предиктивно-персонализированной медицины/ Жученко Н.А., Титель Ю.Б., Якоб О.В., **Хаммад Е.В.**, Асанов А.Ю.//Вестник восстановительной медицины - 2013- № 5 (57). – С.57-66.
2. Патологический климакс: роль в формировании полиморбидности / Гилева В.В., **Хаммад Е.В.**, Мурсалов С.У.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23157>.
3. Изучение уровней содержания сигнальных молекул в сыворотке крови при ишемической болезни сердца, железодефицитной анемии и их сочетании у больных пожилого возраста / Чижова М.А., **Хаммад Е.В.**, Мурсалов С.У., Седова Е.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23170>.
4. Формирование полиморбидности путем развития оксидативного дисбаланса при соматической патологии, не имеющих общих патофизиологических механизмов развития и их молекулярные маркеры / Мурсалов С.У., **Хаммад Е.В.**, Седова Е.В., Чижова М.А.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23171>.
5. Неспецифические биомаркеры полиморбидного сердечно-сосудистого континуума / Мурсалов С.У., **Хаммад Е.В.**, Седова Е.В.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23172>.
6. Специфические молекулярные биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести сердечно-сосудистой патологии / Болховитина О.А., **Хаммад Е.В.**, Седова Е.В., Мурсалов С.У.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23197>.
7. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте как итог молекулярного дисабаланса/ **Хаммад Е.В.**, Мурсалов С.У.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23975>.
8. Метаболический синдром и дефицит витамина D: клинко-функциональные корреляции / Солянова Н.А, Позднякова Н.М., **Хаммад Е.В.**, Мурсалов С.У.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23976>.
9. Острые нарушения сердечного ритма и проводимости у лиц

старших возрастных групп/ Коршун Е., *Хаммад Е.*, Белов Д.// Врач. - 2016. - № 6. -С. 59-62.

10. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста/ Литынский А., *Хаммад Е.* // Врач. - 2016. - № 6. -С. 8-11.

11. Современные биоматериалы старения для стратификации рисков развития возраст - ассоциированных заболеваний (Обзор литературы)/ *Хаммад Е.В.*, Белоусова О.Н., Хмельницкий А.В., Полторацкий А.Н., Щекатуров А.А. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. - № 19 (268). – С. 29-39.

12. Современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови / *Хаммад Е.В.*, Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26893>.

13. *Хаммад Е.В.*, Косточко Е.А., Филимонов М.И.// Управление старением с позиции теломерной теории// Вопросы диетологии.- 2018.- том 8 №2.- С. 46-50.

14. Изучение адаптационных возможностей организма пожилого человека при саркопеническом ожирении как критерия индивидуализации программ нутритивной поддержки/ Курило И.Н., Порунова Т.В., *Хаммад Е.В.*, Кветная Т.В. // Клиническая геронтология. – 2018. - №5-6. – С.34-38.

15. Геронтологический эйджизм и его преодоление среди студентов медицинского вуза/ Старцева О.Н., Лымарева И.А., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Горелик С.Г., *Хаммад Е.В.* // Перспективы науки и образования. – 2019 - №3 (39). – С. 133-141 (Scopus).

Статьи в других журналах

16. Железодефицитная анемия в пожилом возрасте как фактор усугубления течения ишемической болезни сердца / Чинова М.А., *Хаммад Е.В.*, Мурсалов С.У., Позднякова Н.М.// Геронтология. – 2016. – Т.4, № 1. – С. 36-43.

17. Хаммад В.А., *Хаммад Е.В.*, Полторацкий А.Н., Фадеева П.А. Клинические и молекулярные особенности злокачественных новообразований с микросателлитной нестабильностью у пациентов различного возраста (обзор литературы)// Электронный научный журнал «Геронтология». - 2018. - Т.6, №1. Режим доступа: <http://www.gerontology.su/magazines?text=275>.

18. Гурко Г.И., Полторацкий А.Н., Филлипов С.В., Зезюлин П.Н., *Хаммад Е.В.*, Медико-организационные подходы к реабилитации при системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких в пожилом возрасте// Электронный научный журнал «Геронтология». - 2016. - №2.- С 44-53.

19. *Хаммад Е.В.*, Биомаркёры старения: от функции к

молекулярной биологии // Электронный научный журнал «Геронтология». - 2017. – Т.5, №1. - С.81-94.

20. Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А., Мурсалов А.У., Шуляковский В.В., **Хаммад Е.В.** Оксидативные и цитокиновые процессы у пациентов с синдромом старческой астении при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа// Электронный научный журнал «Геронтология». - 2017. - №1. – Режим доступа: <http://www.gerontology.su/magazines?text=226>.

Тезисы докладов

21. **Хаммад Е.В.**, Никитин И.Г., Хаммад В.А., Шелковникова О.В., Федосова Н.Ф. Анализ заболеваемости инфекцией *S. difficile* в многопрофильном стационаре. XII Национальный конгресс терапевтов, Москва, 22-24 ноября 2017 года. Сборник тезисов. С. 139.

22. V. Khammad, A. Arkhipov, I. Nikitin, I. Abramov, **E. Khammad**, M. Filimonov, N. Zhuchenko. Frequency and molecular fingerprints of microsatellite instability across multiple cancer types. European Society of Human Genetics Conference (ESHG 2018). Accepted for publication in the electronic supplement of the European Journal of Human Genetics.

23. V. Khammad, A. Arkhipov, I. Nikitin, **E. Khammad**, M. Filimonov. Clinicopathological features of MSI endometrial cancer with MLH1 promoter hypermethylation. European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG 2018). Accepted for publication in the European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.

24. V. Khammad, N. Zhuchenko, T. Lysytsyna, I. Abramov, I. Sapozhnikova, **E. Khammad**, O. Zaitseva. Molecular mechanisms underlying serrated polyps: Comprehensive DNA methylation analysis reveals new targets in the serrated neoplasia pathway. American Society of Human Genetics Conference (ASHG 2017). Electronic supplement of the American Society of Human Genetics Conference (page 223; Poster 816F).

25. Khammad V.A., **Khammad E.V.**, Zhuchenko E.A. A clinical approach to cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases: the use of family history and molecular tests in diagnosis, risk-assessment and management. European Society of Human Genetics Conference (ESHG 2017), Copenhagen, Denmark; May 27-30 2017.

Методические рекомендации

26. Проццаев К.И., Ильницкий А.Н., Жабоева С.Л., **Хаммад Е.В.** Создание превентивных гериатрических программ в центрах антивозрастной медицины. - Витебск: БелРГОО (БелРГГА), 2016. - 48 с.

27. Лядов К.В., Соколов А.Л., Преображенский В.Н., **Хаммад Е.В.** Желчнокаменная болезнь программы диагностики, профилактики и восстановительного лечения.- Москва, 2009.

