

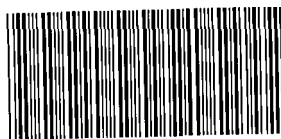
На правах рукописи

**ГУРКО
Глеб Игоревич**

**СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
(клинико-эпидемиологическое, нейроиммуноэндокринологическое,
медико-организационное исследование)**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

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



005047601

2 0 ДЕК 2012

Санкт-Петербург - 2012

Работа выполнена в отделе клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и в 442-м окружном военном клиническом госпитале им. З.П.Соловьева Ленинградского военного округа МО РФ

Научные консультанты:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Кветной Игорь Моисеевич

доктор медицинских наук, доцент
Ильницкий Андрей Николаевич

Официальные оппоненты:

Аничков Николай Мильевич, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой патологической анатомии.

Горелов Александр Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.А.Соколова» ФМБА России, главный терапевт.

Захарова Наталья Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития Российской Федерации, заведующая кафедрой геронтологии и гериатрии.

Ведущая организация:

Филиал ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ
«Научно-клинический центр геронтологии»

Защита состоится "17" декабря 2012 года в 12.00 часов на заседании диссертационного Совета Д 601.001.01 при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197110, Санкт-Петербург пр. Динамо, 3).

Автореферат разослан "16" ноября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Л.С. Козина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, развитие которого обусловлено преимущественно воздействием экзогенных факторов окружающей среды, курением с длительным, многолетним периодом экспозиции. Первые клинические признаки заболевания начинают появляться в среднем в возрасте около 40 лет, а в то время как развернутая клиническая картина – в возрасте старше 60 лет, т.е. в пожилом. В этой связи ХОБЛ с полным правом можно рассматривать как возраст-ассоциированную патологию [Шабалин В.Н., 2005].

Необходимо отметить, что в настоящее время вопросы формирования дыхательных расстройств при ХОБЛ решены в достаточной степени. Однако серьезных научных исследований требуют те же проблемы, которые находятся на повестке дня современной гериатрии. В первую очередь, это проблемы полиморбидности, системных проявлений различных заболеваний, их влияния на качество жизни пациента пожилого и старческого возраста, возможностей повышения активности пациента посредством проведения реабилитационных мероприятий [Торпикова Е., 2010].

В случае с ХОБЛ у гериатрического контингента пациентов наблюдается целый ряд ассоциированных с дыхательными, гипоксическими расстройствами клинических состояний, которые патогенетически характеризуются недостаточностью ряда сигнальных молекул – тестостерона, опиоидных гормонов; при ХОБЛ формируется вторичный миопатический синдром, в значительной степени снижающий возможности передвижения; при присоединении ожирения и артериальной гипертензии развивается синдром обструктивных апноэ во время сна, в достоверной степени влияющий не только на качество жизни, но и способствующий снижению ее продолжительности.

Все эти патологические состояния и обуславливает тот системный фон, который дополняет классическую симптоматику дыхательных расстройств при ХОБЛ и наряду с ней вносит свой вклад в ухудшение функционирования пожилого человека [Чучалин А.Г., 1998; Кокосов А.Н., 2006; Ильницкий А.Н., 2011].

Однако до сей поры в области клинической гериатрии отсутствует системный подход к ХОБЛ как к заболеванию, при котором внелегочные, системные проявления, играют не меньшую роль в формировании дезадаптации пожилого человека, чем собственно дыхательная недостаточность.

Практически малоизучены прежде всего клинко-эпидемиологические особенности системных, внелегочных проявлений ХОБЛ в возрастном аспекте; нейроиммуноэндокринные закономерности формирования системных проявлений ХОБЛ. Соответственно, имеющиеся программ лечения и реабилитации ориентированы в основном на терапию дыхательной дисфункции и в гораздо меньшей степени способствуют купированию внелегочной симптоматики.

Это закономерно снижается качество гериатрической помощи пациентам с ХОБЛ [Kubesova G., 2009].

Таким образом, актуальной проблемой современной геронтопульмонологии является рассмотрение ХОБЛ как патологии с выраженными системными, внелегочными проявлениями, детализация клинико-эпидемиологических аспектов системных проявлений ХОБЛ, изучение патогенетических нейроиммуноэндокринных аспектов развития внелегочных проявлений заболевания, а также разработка на этой основе лечебно-реабилитационных программ, которые будут ориентированы не только на традиционные подходы по терапии дыхательной дисфункции, но и на адаптацию пожилого пациента к жизни с внелегочной симптоматикой ХОБЛ.

Цель исследования

Изучить клинико-эпидемиологические и нейроиммуноэндокринологические аспекты формирования внелегочных проявлений хронической обструктивной болезни легких у людей пожилого и старческого возраста с последующей разработкой на этой основе системных реабилитационных программ, ориентированных на повышение качества жизни гериатрического контингента пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологическую картину распространенности основных гериатрических синдромов при хронической обструктивной болезни легких у людей пожилого и старческого возраста в сравнении с наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у лиц среднего возраста.
2. Выявить возрастную динамику уровня тестостерона в крови больных с хронической обструктивной болезнью легких и рассмотреть возрастную андрогенный дефицит с позиций системных проявлений хронической обструктивной болезни легких.
3. Выявить закономерности оксидативных процессов и нейроиммуноэндокринологических взаимодействий при падениях людей пожилого и старческого возраста при хронической обструктивной болезни легких.
4. Выявить клинико-эпидемиологические и нейроиммуноэндокринологические закономерности формирования тревожно-депрессивного синдрома при хронической обструктивной болезни легких.
5. Представить научно-обоснованную клинико-эпидемиологическую и нейроиммуноэндокринологическую картину основных внелегочных проявлений хронической обструктивной болезни легких у людей пожилого и старческого возраста.
6. Разработать оптимальные программы медицинской реабилитации людей пожилого и старческого возраста при хронической обструктивной болезни легких.
7. Изучить эффективность комплексного, системного подхода к ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких как патологии с манифестными системными проявлениями, разработанного на основе полученных клинико-эпидемиологических и нейроиммуноэндокринологических данных.

Научная новизна результатов диссертации

При впервые проведенном клинико-эпидемиологическом исследовании выявлено, что к числу взаимосвязанных с хронической обструктивной болезнью легких клинических гериатрических синдромов следует отнести падения, вестибулярное головокружение, снижение слуха, причем эти состояния при изучаемой патологии в пожилом и старческом возрасте встречаются достоверно чаще по сравнению с группой лиц с другими хроническими заболеваниями. Не выявлено связи с хронической обструктивной болезнью легких таких гериатрических синдромов, как мальнутриция, декубитальный, недержание мочи, нарушения стула, нарушения зрения и болевой синдром. При этом частота встречаемости мальнутриции у гериатрического контингента пациентов достоверно выше, чем у лиц среднего возраста, но эти закономерности носят общеклинический характер и не зависят от отсутствия или наличия хронической обструктивной болезни легких.

Показано, что хроническая обструктивная болезнь легких достоверно ассоциирована с дефицитом тестостерона, а наступление возрастного андрогенного дефицита при этой патологии наступает в среднем на 7 лет раньше по сравнению с пациентами без рассматриваемой легочной патологии. Для андрогенного дефицита на фоне хронической обструктивной болезни легких характерна активация прооксидантных процессов и нейроиммуноэндокринные изменения межмолекулярной сигнализации в отношении тех молекул, которые продуцируются в легких: снижение содержания мелатонина, кальцитонин-ген-родственного пептида, повышение секреции эндотелина и серотонина.

Впервые показано, что падения при хронической обструктивной болезни легких сопровождаются достоверно более высоким уровнем прооксидантной активации и провоспалительной гиперцитокинемии, причем содержание провоспалительных цитокинов увеличивается с возрастом. Падения на фоне хронической обструктивной болезни легких и миопатического синдрома, снижения слуха, головокружения, а также при полипрагмазии характеризуются достоверно более высоким уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, причем с возрастом содержание провоспалительных сигнальных молекул в достоверной степени увеличивается.

Выявлено, что на фоне хронической обструктивной болезни легких отмечается усиление тревожно-депрессивных явлений, причем в достоверной степени последовательно в пожилом и старческом возрасте, что сопровождается достоверным снижением уровня эндогенных опиоидных гормонов.

В работе дано научное обоснование реабилитационных программ для людей пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, которые включают в себя комплекс мер, ориентированных на коррекцию внелегочной симптоматики заболевания – тренировка поперечно-полосатой мускулатуры верхних и нижних конечностей, поведенческая терапия, применение антигипоксантов, что в совокупности повышает качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Практическая значимость

Результаты диссертации обладают медицинской, социальной и экономической значимостью.

Медицинская значимость работы заключается в формировании комплексного, системного подхода к ведению пациентов пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, что позволило разработать и внедрить возраст-ориентированные реабилитационные программы, заключающиеся в сочетанном применении назначаемых бригадой специалистов по кондуктивно-интегративному принципу методов кинезотерапии, психотерапии, аппаратной физиотерапии, которые обладают значительно большим потенциалом в отношении повышения качества жизни пациентов по сравнению с традиционными схемами терапии. Разработанные реабилитационные программы позволяют успешно нивелировать гериатрические синдромы, сопровождающие хроническую обструктивную болезнь легких, повысить уровень физической работоспособности человека в возрасте старше 60 лет, что в совокупности способно приводить к более позднему наступлению и более медленному прогрессированию феномена «старческого одряхления», являющегося основным объектом гериатрической диагностики и гериатрических лечебно-реабилитационных мероприятий.

Социальная значимость результатов исследования заключается в получении данных о сопряженных с хронической обструктивной болезнью легких клинических синдромах, таких как падения, головокружение, снижение слуха, которые обладают высоким уровнем социальной дезадаптации и в отношении которых при хронической обструктивной болезни легких необходимо проводить планирование не только медицинских, но и мероприятий социальной поддержки.

Экономическая значимость результатов работы заключается в сокращении непрямых затрат на оказание медицинской помощи в связи со снижением последствий сопряженных с хронической обструктивной болезнью легких гериатрических синдромов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для хронической обструктивной болезни легких в пожилом и старческом возрасте характерно развитие прооксидантных и нейроимуноэндокринологических изменений, которые являются патологической базой для формирования системных эффектов заболевания: синдром падений, андрогенный дефицит, тревожно-депрессивные нарушения.

2. Для хронической обструктивной болезни легких характерен дефицит тестостерона у мужчин, сопряженный с активацией прооксидантных процессов, снижением содержания мелатонина, кальцитонин-ген-родственного пептида, повышением секреции эндотелина и серотонина, при этом возрастной андрогенный дефицит наступает достоверно раньше, чем у пациентов без легочной патологии.

3. Нейроимуноэндокринологические изменения при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с синдромом падения, миопатическим синдромом, снижением слуха, головокружением, а также при полипрагмазии

носят возраст-зависимый характер, степень их выраженности возрастает по мере старения и достигает максимальных значений в возрасте старше 75 лет.

4. На фоне хронической обструктивной болезни легких отмечается усиление тревожно-депрессивных явлений, причем в достоверной степени последовательно в пожилом и старческом возрасте, что сопровождается достоверным снижением уровня эндогенных опиоидных гормонов.

5. Разработанные реабилитационные программы, ориентированные на адаптацию пациентов пожилого и старческого возраста к повседневной жизни при наличии системных проявлений хронической обструктивной болезни легких, в достоверно большей степени способствуют повышению качества жизни по сравнению с традиционной тактикой ведения пациентов.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа является научной темой, выполненной по основному плану НИР Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Апробация и реализация результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференции «Сочетанная патология в амбулаторной практике» (Киев, 2007), научно-практической конференции ведомственных учреждений здравоохранения (Новополоцк, 2008), конференции «Актуальные проблемы терапии» (Харьков, 2009), конференции «Амбулаторная терапия и частная практика» (Москва, 2009), международной конференции «Гериатрический день в Брно» (Брно, 2010), международной конференции «Пульмонология и терапевтическая практика» (Москва, 2010), Республиканской конференции с международным участием «Респираторная медицина» (Гродно, 2010), региональной научно-практической конференции «Пульмонологические заболевания в современной медицине» (Челябинск, 2010), всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Патология человека и клиническая практика» (Донецк, 2010), международных конференциях «Геронтологические чтения - 2010» и «Геронтологические чтения - 2011» (Белгород, 2010; 2011).

Основные результаты диссертации внедрены в деятельность многопрофильного медицинского центра «Ваша клиника» (г. Москва), 442-го окружного военного клинического госпиталя им. З.П.Соловьева, используются в учебно-педагогическом процессе медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета, курса «Медицина пожилого возраста» института повышения квалификации ФМБА России (г. Москва), в научной деятельности Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 работы, из них - 17 статей в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобразования РФ, 1 монография, 6 статей в других изданиях, 18 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических

рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации представлен на 225 страницах и содержит 62 таблицы, 21 рисунок. Список литературы включает 412 источников, из них - 173 отечественных и 239 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Проведенное исследование включало в себя три блока: клинико-эпидемиологический, нейроиммуноэндокринологический и изучение оксидативного гомеостаза, апробация схем реабилитации больных пожилого и старческого возраста с ХОБЛ.

В рамках *клинико-эпидемиологического блока* была изучена распространенность среди пациентов среднего, пожилого и старческого возраста основных сопутствующих ХОБЛ заболеваний и гериатрических синдромов и выявлена возможная их ассоциация с ХОБЛ средней степени тяжести. Основные гериатрические синдромы были выявлены на основе подходов, принятых в современной клинической гериатрии [Торпикова Е., 2008]: синдром мальнутриции; падения и нарушения походки; головокружение; нарушения слуха; пролежни; недержание мочи; нарушения стула; нарушения зрения; болевой синдром.

Было сформировано две группы пациентов, в одну из них вошли люди среднего, пожилого и старческого возраста, страдающие ХОБЛ средней степени тяжести, в другую – пациенты с разнообразной соматической патологией в стадии компенсации без ХОБЛ. Объем выборочной совокупности в данном разделе работы составил 806 человек, из которых пациентов с ХОБЛ было 407, при этом 129 человек находилось в среднем возрасте ($56,4 \pm 1,2$ лет), 141 – в пожилом ($65,1 \pm 1,6$ лет), а 137 – в старческом ($77,1 \pm 1,0$ лет). Группу сравнения составили пациенты без ХОБЛ общей численностью 399 человек, из которой в среднем возрасте находились 125 пациентов ($56,7 \pm 1,1$ лет), в пожилом возрасте – 140 ($65,3 \pm 1,5$ лет), в старческом возрасте – 134 пациента ($76,9 \pm 1,1$ лет) (табл. 1).

Таблица 1

*Количественная характеристика пациентов,
включенных в клинико-эпидемиологический раздел исследования*

Возраст испытуемых	Пациенты без ХОБЛ	Пациенты с ХОБЛ
Средний	125	129
Пожилой	140	141
Старческий	134	137
Всего	399	407

Распределение пациентов без ХОБЛ, включенных в рассматриваемый блок исследования, по нозологическим формам представлено в таблице 2.

Как видно из представленных данных, основное количество пациентов (43,9%) страдало патологией сердечно-сосудистой системы. Включение пациентов в эту группу осуществлялось случайным методом, в этой связи во всех случаях отмечалось сочетание различных заболеваний, коэффициент полиморбидности составлял 2,3.

Таблица 2

Распределение пациентов, не страдающих хронической обструктивной болезнью легких, по нозологическим формам

Группа заболеваний	Количество пациентов	
	Абс.	%
Сердечно-сосудистая патология	175	43,9%
Патология желудочно-кишечного тракта	76	19,0%
Патология мочевыводящей системы	82	20,5%
Патология опорно-двигательного аппарата	79	19,8%
Патология нервной системы	128	32,1%
Прочие заболевания	15	3,8%

Критерии включения пациентов с ХОБЛ в исследование. Все пациенты, включенные в исследование и страдавшие ХОБЛ, имели среднюю степень тяжести заболевания как наиболее распространенную степень выраженности данного заболевания.

Диагноз ХОБЛ средней степени тяжести был верифицирован на основе данных анамнеза (длительный период курения или контакта с поллютантами), жалоб (одышка при нагрузках средней интенсивности, продуктивный кашель), физикального осмотра (перкуторный звук с коробочным оттенком, ослабленное дыхание), инструментальных показателей (спирография – объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) 40 – 59% от должного, бронхолитические тесты – прирост ОФВ1 на фоне ингаляции беродуала в среднем на 7,6%, что свидетельствует о наличии необратимой бронхиальной обструкции, рентгенография – неструктурные корни, обеднение легочного рисунка и повышенная прозрачность легочных полей).

Пациенты с соматической патологией имели также среднюю степень ее тяжести, на момент отбора в исследование они находились в стадии компенсации.

Критерии исключения из исследования. Ими явились для группы пациентов с ХОБЛ легкая и тяжелая степени тяжести заболевания, сопутствующая сердечно-сосудистая патология с сердечной недостаточностью выше 2 стадии по классификации NYHA, инсульт или инфаркт в анамнезе, облитерирующие заболевания сосудов ног выше 2 стадии.

Для пациентов с соматической патологией без ХОБЛ критериями включения была средняя степень тяжести заболевания, а также стадия его компенсации, критериями исключения - дисциркуляторная энцефалопатия или последствия

перенесенного инсульта, затрудняющие контакт с больным, атеросклеротическое поражение сосудов ног с хронической артериальной недостаточностью выше 2 стадии, легкая или выраженная степень патологии, стадия декомпенсации основного заболевания при отборе для проведения исследования.

На протяжении пятилетнего периода наблюдения на базе 442-го окружного военного клинического госпиталя им. З.П.Соловьева нами фиксировались проявления основных гериатрических синдромов и патологических состояний как при ХОБЛ, так и при других соматических заболеваниях. По окончании периода наблюдения был произведен сравнительный анализ распространенности гериатрических синдромов в обеих группах пациентов.

Во *втором блоке* исследования нами был проведен возрастной анализ формирования ряда системных внелегочных проявлений ХОБЛ в плане изменений *нейроиммуноэндокринной регуляции и оксидативного гомеостаза*.

Ввиду распространенности, значимости в плане влияния на качество жизни были изучены аспекты патогенеза возрастного андрогенного дефицита, синдрома падений, тревожно-депрессивного расстройства на фоне ХОБЛ средней степени тяжести и соматической патологии средней степени тяжести.

Возрастной андрогенный дефицит (дефицит тестостерона). В данном разделе исследования было сформировано две группы пациентов мужского пола – практически здоровые люди в возрасте от 35 до 70 лет (вторая группа здоровья [Щепин О.П., 1997]) и пациенты, страдающие ХОБЛ средней степени тяжести. Количественная характеристика пациентов без ХОБЛ, имеющих вторую группу здоровья: в возрасте 35 – 40 лет (средний возраст $36,1 \pm 1,2$ лет) был включен 21 человек, 41 – 45 лет ($42,3 \pm 1,1$ года) – 23 человека, 46 – 50 лет ($47,1 \pm 1,2$ года) – 22 испытуемых, 51 – 55 лет (средний возраст составлял $52,4 \pm 1,0$ года) – 21 человек, 56 – 60 лет ($58,1 \pm 1,2$ лет) – 20 человек, 61 – 65 лет (средний возраст $62,7 \pm 1,5$ года) – 21 человек, 66 – 70 лет (средний возраст $72,1 \pm 0,9$ года) – 22 человека. С диагнозом ХОБЛ средней степени тяжести в данный раздел исследования было включено следующее количество пациентов: в возрастном интервале 35 – 40 лет (средний возраст $36,3 \pm 1,1$ лет) было 20 человек, 41 – 45 лет ($42,7 \pm 1,2$ года) – 21 пациент, 46 – 50 лет ($47,3 \pm 1,3$ года) – 22 испытуемых, 51 – 55 лет ($52,1 \pm 1,2$ года) – 23 человека, 56 – 60 лет ($58,4 \pm 1,0$ лет) – 21 пациент, 61 – 65 лет ($62,8 \pm 1,1$ года) – 21 человек, 66 – 70 лет (средний возраст $72,8 \pm 1,1$ года) – 21 пациент (табл. 3).

У всех пациентов проводился забор крови для исследования уровня общего и свободного тестостерона с целью выявления возрастной динамики данного гормона, а также влияния на эту динамику ХОБЛ средней степени тяжести. Диагноз андрогенного дефицита считался подтвержденным в том случае, если снижение уровня тестостерона коррелировало с клинической симптоматикой его недостаточности, определенной согласно «Опроснику старения мужчин» (AMS-опросник). Полученные данные дали возможность сопоставить темпы развития андрогенного дефицита у практически здоровых людей и у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести.

Для изучения оксидативных процессов и особенностей нейроиммуноэндокринной регуляции нами было сформировано 4 группы пациентов: среднего возраста с ХОБЛ и клиникой возрастного андрогенного

дефицита (ВАД) и практически здоровые; пожилого возраста с ХОБЛ и клиникой андрогенного дефицита и практически здоровые.

Таблица 3

Количественная характеристика пациентов мужского пола, включенных в раздел исследования, посвященный изучению дефициту тестостерона при хронической обструктивной болезни легких

Возраст (годы)	Количество пациентов (абс.)	
	Практически здоровые	С ХОБЛ
35 – 40	21	20
41 – 45	23	21
46 – 50	22	22
51 – 55	21	23
56 – 60	20	21
61 – 65	21	21
66 – 70	22	21
Всего	150	149

При ХОБЛ средней степени тяжести ВАД был отмечен у 31 пациента среднего возраста ($56,1 \pm 1,2$ лет), 30 пациентов пожилого возраста ($62,1 \pm 0,8$ года); отсутствие признаков ВАД было у 32 пациентов среднего возраста ($56,8 \pm 1,1$ года) и у 31 пациента пожилого возраста ($63,2 \pm 1,2$ года). Группу сравнения составили пациенты без ХОБЛ, при этом ВАД имел место у 31 пациента среднего возраста ($55,3 \pm 1,4$ лет), 30 пациентов пожилого возраста ($64,1 \pm 1,1$ года); отсутствие ВАД имело место у 30 человек среднего возраста ($55,3 \pm 1,2$ лет) и у 31 – пожилого ($65,2 \pm 1,2$ лет) (табл. 4).

Оксидативные изменения изучены на основе содержания про- (малоновый диальдегид, МДА)) и антиоксидативных факторов (сульфгидрильные SH-группы), комплексная оценка оксидативному стрессу дана по величине коэффициента SH/МДА.

Нейроиммуноэндокринная картина особенностей развития андрогенного дефицита представлена на основе анализа продукции сигнальных молекул, которые синтезируются, в том числе, клетками бронхолегочной ткани: мелатонин (М); серотонин (5-НТ); эндотелин (ЕТ-1); соматостатин (ST); натрий-уретический пептид (NPY), кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP).

Провоспалительные изменения выявлены на основе анализа уровней наиболее значимых сигнальных молекул в отношении формирования иммунновоспалительных реакций – интерлейкинов 1, 2, 6 (IL-1, IL-2, IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF- α).

Таблица 4

Количественная характеристика пациентов, включенных в исследование оксидативного гомеостаза и нейроиммуноэндокринологических процессов на фоне андрогенного дефицита

Возраст	Количество пациентов			
	Без ХОБЛ		С ХОБЛ	
	без ВАД	с ВАД	без ВАД	с ВАД
Средний	30	31	32	31
Пожилрой	31	30	31	30
Всего	61	61	63	61

Падения. При изучении взаимосвязи падений и ХОБЛ нами было сформированы следующие группы пациентов. При ХОБЛ средней степени тяжести падения имели место у 30 пациентов в среднем возрасте ($56,3 \pm 1,1$ лет), 30 пациентов в пожилом возрасте ($62,5 \pm 0,9$ года); отсутствие падений было у 31 пациента среднего возраста ($56,4 \pm 1,3$ лет) и у 30 пациентов в пожилом возрасте ($64,3 \pm 1,4$ года). Количество пациентов без ХОБЛ с наличием синдрома падений было: 31 в среднем возрасте ($54,6 \pm 1,3$ года), 30 – в пожилом ($66,3 \pm 1,2$ лет); отсутствие падений имело место у 30 человек среднего возраста ($55,7 \pm 1,1$ лет) и у 30 – пожилого ($67,1 \pm 1,3$ лет) (табл. 5).

Таблица 5

Количественная характеристика пациентов, включенных в исследование оксидативного гомеостаза и нейроиммуноэндокринологических процессов при падениях

Возраст	Количество пациентов			
	Без ХОБЛ		С ХОБЛ	
	без падений	с падениями	без падений	с падениями
Средний	30	31	31	30
Пожилрой	30	31	30	30
Всего	60	62	61	60

Тревожно-депрессивный синдром. Для диагностики и оценки степени выраженности тревожно-депрессивного синдрома была применена шкала диагностики депрессивных расстройств, адаптированных к пожилому возрасту [Denlor A., 2005]. При этом нами были отобраны пациенты разного возраста с ХОБЛ, страдающие тревожно-депрессивным синдромом: всего – 191 пациент, из них 31 страдали ВАД, 32 – миопатическим синдромом, 31 – головокружением, 34 имели в анамнезе падения, 32 – снижение слуха и 31 – случаев полипрагмазии.

Далее было проведено изучение состояния сигнальных молекул опиоидной системы, в частности, мет-энкефалина, лейэнкефалина и β -эндорфина. Были выделены пациенты среднего, пожилого и старческого возраста с тревожно-

депрессивным синдромом, проведена оценка межвозрастных отличий динамики сигнальных молекул опиоидной системы.

В рамках *третьего блока* исследования проведена апробация *схемы реабилитации пациентов с умеренной ХОБЛ, ориентированной на внелегочные проявления заболевания*.

При проведении данного раздела исследования нами было сформировано две группы пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ средней степени тяжести, основная (n=35) и контрольная (n=32). Пациенты основной группы получали реабилитационные мероприятия, разработанные нами на основе подходов к системному ведению пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ средней степени тяжести, пациенты контрольной группы получали традиционную терапию, которая в основном заключалась в медикаментозном ведении.

Характеристика реабилитации. Реабилитационные мероприятия заключались в обучении пациентов пожилого и старческого возраста (занятия в "Школе больного") групповым методом в ходе 12 одночасовых занятий); психоэмоциональной поддержке в виде занятий с психотерапевтом и психологом, назначении активной кинезотерапии.

Были рекомендованы тридцатиминутные занятия через день на тредмиле и велоэргометре для укрепления мышц нижних конечностей, двадцатиминутные занятия через день на тренажерах с подъемом рук с целью тренировки мышц рук и плечевого пояса, занятия гимнастикой с созданием экспираторного сопротивления дыханию.

После окончания реабилитации проводилась оценка динамики уровня провоспалительных цитокинов, оксидативного статуса, сигнальных молекул опиоидной системы; динамика качества жизни; динамика физической работоспособности и показателей функции внешнего дыхания; в течение года – медико-социальные показатели течения ХОБЛ средней степени тяжести.

Лабораторные методы исследования. Состояние оксидативного статуса определяли на спектрофотометре Gilford Mold 250 (США) (мкмоль/мл). Для оценки нейроиммуноэндокринологического статуса, в том числе эндогенных опиоидов, провоспалительных цитокинов применено определение их уровня ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада).

Статистические методы исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам для персональных компьютеров. Использовали специализированные пакеты прикладных программ для медико-биологических исследований («Statistica-5.0» и «Microsoft Excell»). Характер статистического распределения признаков анализировали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические

процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса). В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп (путем их попарных сравнений) применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-эпидемиологическое исследование

Выявлено, что к числу взаимосвязанных с ХОБЛ клинических гериатрических синдромов относились падения, вестибулярное головокружение, снижение слуха. Эти состояния при ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте встречались достоверно чаще по сравнению с группой лиц с другими хроническими заболеваниями. Так, у лиц разного возраста с ХОБЛ наблюдалось увеличение частоты падений с возрастом: в среднем возрасте – $2,1 \pm 0,1\%$, в пожилом – $5,0 \pm 1,2\%$, в старческом – $7,8 \pm 0,5\%$, разность между показателями у пациентов указанных возрастных групп достоверна, $p < 0,05$.

На фоне ХОБЛ наиболее вероятными механизмами синдрома падений являлись полипрагмазия и миопатический синдром со слабостью мышц нижних конечностей, $p < 0,05$. Падения при ХОБЛ были достоверно ассоциированы с вестибулярным головокружением, причиной которого было частое применение антибиотиков аминогликозидового ряда (табл. 6).

Таблица 6

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов при хронической обструктивной болезни легких и других хронических заболеваниях

Группа препаратов	Пациенты без ХОБЛ	Пациенты с ХОБЛ
Антигипертензивные	58,3 $\pm$ 5,7	57,4 $\pm$ 7,2
Аминогликозиды	21,5 $\pm$ 7,3	81,3 $\pm$ 5,4*
Психотропные	62,5 $\pm$ 4,9	61,4 $\pm$ 5,3
Антиаритмики	22,7 $\pm$ 3,5	21,5 $\pm$ 3,3

* разность между группами достоверна, $p < 0,05$.

При ХОБЛ отмечалось достоверное увеличение частоты снижения слуха в пожилом и старческом возрасте. Так, на фоне ХОБЛ в среднем возрасте частота нарушений слуха составляла $0,2 \pm 0,02\%$, в пожилом возрасте – $23,4 \pm 1,2\%$, в старческом возрасте – $31,5 \pm 1,5\%$. При других хронических заболеваниях частота нарушений слуха составляла в аналогичные возрастные периоды, соответственно, $0,3 \pm 0,01\%$, $15,3 \pm 1,5\%$ и $21,7 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$. Данные нарушения могли быть обусловлены хроническим гипоксическим состоянием, что угнетает микроциркуляцию в области внутреннего и среднего уха, усугубляя развитие в этих структурах склеротических явлений, а также более частое применение антибиотикотерапии, которая нередко обладает побочным ототоксическим эффектом.

Нами не выявлено связи с ХОБЛ таких гериатрических синдромов как мальнутриция, декубитальный, недержание мочи, нарушения стула, нарушения зрения и болевой синдром, частота их развития достоверно увеличивается пропорционально возрасту.

Так, на фоне ХОБЛ частота встречаемости мальнутриции у гериатрического контингента была достоверно выше, чем у лиц среднего возраста, но эти закономерности носят общеклинический характер. В частности, средние значения частоты встречаемости синдрома у пациентов с ХОБЛ в среднем возрасте составляли $1,3 \pm 0,01\%$, в пожилом – $3,9 \pm 0,02$, в старческом возрасте – $5,1 \pm 0,02$, $p < 0,05$.

При ХОБЛ в среднем возрасте частота развития пролежней составляла $0,02 \pm 0,01\%$, у пожилых лиц – $1,7 \pm 0,1\%$, в старческом возрасте – $2,3 \pm 0,2\%$. При других соматических заболеваниях: в среднем возрасте – $0,05 \pm 0,01\%$, у пожилых людей – $1,8 \pm 0,2\%$, у людей старческого возраста – $2,4 \pm 0,1\%$, достоверной разности показателей между группами не выявлено, $p > 0,05$.

При ХОБЛ в среднем возрасте частота развития недержания мочи составляла $0,01 \pm 0,001\%$, у пожилых лиц – $3,1 \pm 0,2\%$, в старческом возрасте – $7,8 \pm 0,3\%$. При других соматических заболеваниях ситуация следующая: в среднем возрасте – $0,02 \pm 0,02\%$, у пожилых людей – $3,4 \pm 0,1\%$, у людей старческого возраста – $7,9 \pm 0,2\%$, достоверной разности показателей между группами нет, $p > 0,05$.

При ХОБЛ в среднем возрасте частота нарушений стула составляла $0,01 \pm 0,001\%$, у пожилых лиц – $0,9 \pm 0,01\%$, в старческом возрасте – $1,5 \pm 0,02\%$. При других соматических заболеваниях ситуация следующая: в среднем возрасте – $0,02 \pm 0,001\%$, у пожилых людей – $0,8 \pm 0,01\%$, у людей старческого возраста – $1,4 \pm 0,01\%$, $p > 0,05$.

На фоне ХОБЛ в среднем возрасте частота нарушений зрения составляла $5,4 \pm 0,9\%$, у пожилых лиц – $8,9 \pm 0,5\%$, в старческом возрасте – $12,9 \pm 0,4\%$. При других соматических заболеваниях ситуация следующая: в среднем возрасте – $5,5 \pm 0,8\%$, у пожилых людей – $8,8 \pm 0,4\%$, у людей старческого возраста – $13,1 \pm 0,3\%$, $p > 0,05$.

При ХОБЛ в среднем возрасте частота развития болевого синдрома составляла $2,3 \pm 0,1\%$, у пожилых лиц – $5,5 \pm 0,1\%$, в старческом возрасте – $8,7 \pm 0,2\%$. При других соматических заболеваниях ситуация следующая: в среднем возрасте – $2,4 \pm 0,1\%$, у пожилых людей – $5,4 \pm 0,2\%$, у людей старческого возраста – $8,8 \pm 0,3\%$, достоверной разности показателей между группами нет, $p > 0,05$ (табл. 7).

Системные проявления хронической обструктивной болезни легких: оксидативный статус и нейроиммуноэндокринные показатели

Дефицит тестостерона

При проведении исследования нами выявлено, что у здоровых мужчин имела место недостоверная тенденция к снижению уровня свободного и общего тестостерона по мере увеличения возраста. При ХОБЛ отмечалось достоверное снижение уровня общего тестостерона по мере увеличения возраста, как в динамике группы, так и в сравнении со здоровыми мужчинами. При этом, эта тенденция становилась достоверной, начиная с возраста 51 – 55 лет.

Таблица 7

Распространенность внелегочных проявлений и ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких состояний и синдромов у людей среднего, пожилого и старческого возраста

Состояние или гериатрический синдром	Без ХОБЛ			С ХОБЛ		
	Сред-ний возраст	Пожилой возраст	Стар-ческий возраст	Средний возраст	Пожи-лой возраст	Старчес-кий возраст
Снижение зрения	5,5±0,8	8,8±0,4	13,1±0,3	5,4±0,9	8,9±0,5	12,9±0,4
Синдром падений	0,2±0,01	3,7±0,6	6,8±0,4	2,1±0,1*	5,0±1,2*	7,8±0,5*
Синдром мальнугрии	1,2±0,02	3,8±0,03	5,2±0,02	1,3±0,01	3,9±0,02	5,1±0,02
Нарушение слуха	0,3±0,01	15,3±1,5	21,7±1,7	0,2±0,02	23,4±1,2*	31,5±1,5*
Декубитальный синдром	0,05±0,01	1,8±0,2	2,4±0,1	0,02±0,01	1,7±0,1	2,3±0,2
Недержание мочи	0,02±0,002	3,4±0,1	7,9±0,2	0,01±0,001	3,1±0,2	7,8±0,3
Нарушения стула	0,02±0,001	0,8±0,01	1,4±0,01	0,01±0,001	0,9±0,01	1,5±0,02
Болевой синдром	2,4±0,1	5,4±0,2	8,8±0,3	2,3±0,1	5,5±0,1	8,7±0,2
Вестибулярное головокружение	0,3±0,01	2,1±0,1	5,0±0,2	1,2±0,05*	3,4±0,1*	6,2±0,1*

* $p < 0,05$ между пациентами без ХОБЛ и с ХОБЛ соответствующего возраста.

В частности, уровни общего тестостерона в разных возрастных группах были следующими: 35 – 40 лет – $2,8 \pm 0,02$ нг/мл, 41 – 45 лет – $2,3 \pm 0,01$ нг/мл, 46 – 50 лет – $2,3 \pm 0,02$ нг/мл, 51 – 55 лет – $1,9 \pm 0,02$ нг/мл, 56 – 60 лет – $1,7 \pm 0,01$ нг/мл, 61 – 65 лет – $1,7 \pm 0,01$ нг/мл, 66 – 70 лет – $1,7 \pm 0,03$, $p < 0,05$ (рис.).

Окислительный гомеостаз

Выявлено, что у пожилых пациентов с ХОБЛ и синдромом ВАД имело место достоверное снижение содержания маркеров антиоксидантной защиты и увеличение содержания МАД как показателя, который может характеризовать течение прооксидантных процессов (табл. 8).

Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении содержания промежуточных продуктов деградации липидов и снижении содержания антиоксидантных сульфгидрильных групп, что позволяет сделать вывод об усилении прооксидантных процессов и их вкладе в развитие ВАД на фоне ХОБЛ средней степени тяжести.

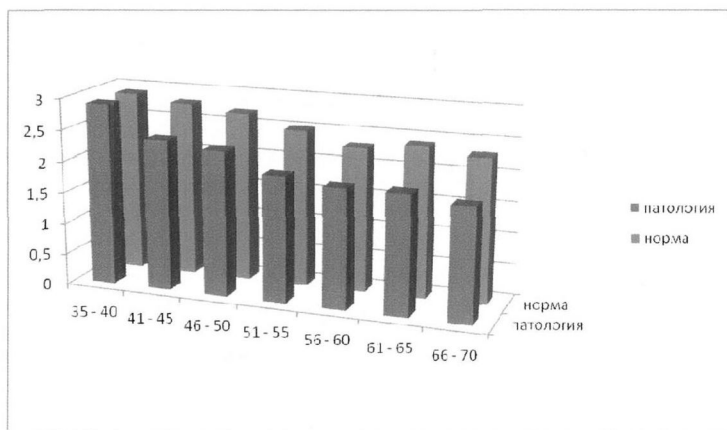


Рис. Динамика уровня общего тестостерона по мере увеличения возраста и в сравнении лиц с хронической обструктивной болезнью легких и нормой (нг/мл).

Таблица 8

Сравнительная характеристика оксидативного гомеостаза у лиц пожилого возраста с наличием и отсутствием возрастного андрогенного дефицита

Показатель	Здоровые пожилые люди без андрогенного дефицита	Пожилые люди с ХОБЛ и андрогенным дефицитом
МДА (мкмоль/л)	$32,6 \pm 1,1$	$41,3 \pm 1,0^*$
SH (мкмоль/л)	$316,2 \pm 10,2$	$292,1 \pm 7,6^*$
SH / МДА	$9,9 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,3^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с группой без возрастного андрогенного дефицита.

Нейроиммуноэндокринный статус

При изучении особенностей нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов с ХОБЛ и возрастным андрогенным дефицитом выявлено следующее.

Установлено, что у здоровых людей значение показателя экскреции М в среднем возрасте составило $1021,3 \pm 21,0$ нг/час, в пожилом возрасте без патологии имело место недостоверное снижение экскреции М, оно составило $949,4 \pm 18,7$ нг/час, $p > 0,05$. На фоне ХОБЛ средней степени тяжести отмечались достоверно меньшие значения экскреции М как в среднем, так и пожилом возрасте ($689 \pm 15,4$ нг/час и $554 \pm 12,6$ нг/час соответственно, $p < 0,05$).

Содержание 5-НТ также подвержено возрастным колебаниям, но у лиц без ХОБЛ отмечено недостоверное снижение содержания данной сигнальной молекулы в пожилом возрасте по сравнению со средним – $84,7 \pm 5,9$ пг/мл и $79,3 \pm 6,1$ пг/мл, соответственно. При ХОБЛ с ВАД нами было выявлено

достоверно более высокое содержание 5-НТ в обеих возрастных группах, при этом в пожилом возрасте уровень сигнальной молекулы достоверно увеличивался – $102,7 \pm 9,7$ пг/мл и $124,5 \pm 8,1$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

Содержание ЕТ-1 при отсутствии патологии имело недостоверную возрастную тенденцию к снижению: в среднем возрасте содержание молекулы составляло $64,5 \pm 3,8$ пг/мл, в пожилом возрасте – $66,9 \pm 4,2$ пг/мл, $p > 0,05$. При ХОБЛ с андрогенным дефицитом уровни ЕТ-1 были достоверно более высокими, а в возрастном аспекте отмечалось достоверное увеличение содержания молекулы у пожилых, соответственно, $85,7 \pm 4,1$ пг/мл и $102,5 \pm 3,4$ пг/мл, $p < 0,05$.

По отношению к СТ нами были выявлены следующие закономерности. Как в группе здоровых лиц, так и пациентов с ХОБЛ отмечалось достоверное увеличение продукции сигнальной молекулы, но при ХОБЛ возрастная динамика увеличения продукции соматостатина носила достоверно более выраженный характер. Так, у лиц без ХОБЛ в среднем возрасте уровень СТ был $44,1 \pm 2,7$ пг/мл, в пожилом возрасте – $52,3 \pm 1,5$ пг/мл; в группе пациентов с ХОБЛ – соответственно, $45,3 \pm 3,1$ пг/мл и $64,8 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$.

В группе лиц без андрогенного дефицита отмечалась недостоверная динамика к снижению NPY с возрастом: в среднем возрасте – $94,7 \pm 7,9$ пг/мл, у пожилых – $92,8 \pm 6,7$ пг/мл, $p > 0,05$. В группе пациентов с ХОБЛ имели место достоверно более низкие значения NPY как в среднем возрасте, так и в пожилом, причем уровни молекулы в пожилом возрасте характеризовались достоверно более низкими значениями – $75,1 \pm 5,6$ пг/мл и $62,5 \pm 4,8$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

Изучение уровней CGRP у лиц без андрогенного дефицита позволило выявить отсутствие достоверной возрастной динамики содержания сигнальной молекулы: средний возраст – $41,4 \pm 1,2$ пг/мл, пожилой возраст – $40,1 \pm 0,9$ пг/мл, $p > 0,05$. При ХОБЛ содержание CGRP было достоверно более низким, а в пожилом возрасте содержание молекулы было достоверно более низким, чем в среднем возрасте – $32,5 \pm 1,4$ пг/мл и $27,5 \pm 1,7$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$ (табл. 9).

Падения

Выявлено, что на фоне ХОБЛ средней степени тяжести отмечается усиление прооксидантных процессов у людей всех возрастных групп с одновременным ослаблением антиоксидантных, которые выражены в достоверно большей степени при синдроме падений. Наиболее иллюстративно отражает состояние оксидативного статуса коэффициент SH/МДА. При анализе полученных данных видно, что в группе пациентов без ХОБЛ его значения достоверно снижаются по мере увеличения возраста, причем они также достоверно ниже в группе пациентов при наличии синдрома падений. Так, при отсутствии ХОБЛ и синдрома падений значения коэффициента SH/МДА составляют, соответственно, в среднем, пожилом и старческом возрасте $9,8 \pm 0,5$, $7,3 \pm 0,5$ и $5,8 \pm 0,4$, при присоединении синдрома падений – $7,2 \pm 0,05$, $5,7 \pm 0,5$, $4,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$ для каждой возрастной группы).

Таблица 9

*Уровень сигнальных молекул у людей разного возраста
при хронической обструктивной болезни легких и андрогенном дефиците*

Сигнальная молекула	ХОБЛ без андрогенного дефицита		ХОБЛ с андрогенным дефицитом	
	Средний возраст	Пожилой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
Мелатонин (нг/час)	1021,3 $\pm$ 21,0	949,4 $\pm$ 18,7	832,3 $\pm$ 17,4*	675,9 $\pm$ 18,5*, *
Серотонин (пг/мл)	84,7 $\pm$ 5,9	79,3 $\pm$ 6,1	102,7 $\pm$ 9,7*	124,5 $\pm$ 8,1*, *
Эндотелин (пг/мл)	64,5 $\pm$ 3,8	66,9 $\pm$ 4,2	85,7 $\pm$ 4,1*	102,5 $\pm$ 3,4*, *
Соматостатин (пг/мл)	44,1 $\pm$ 2,7	52,3 $\pm$ 1,5	45,3 $\pm$ 3,1*	64,8 $\pm$ 1,6*, **
Натрий-уретический пептид (пг/мл)	94,7 $\pm$ 7,9	92,8 $\pm$ 6,7	75,1 $\pm$ 5,6*	62,5 $\pm$ 4,8*, **
Кальцитонин-ген-родственный пептид (пг/мл)	41,4 $\pm$ 1,2	40,1 $\pm$ 0,9	32,5 $\pm$ 1,4*	27,5 $\pm$ 1,7*, **

* $p < 0,05$ между пациентами при наличии и отсутствии андрогенного дефицита, ** $p < 0,05$ между пациентами среднего и пожилого возраста.

При наличии ХОБЛ отмечены аналогичные результаты: достоверное снижение значений коэффициента SH/МДА по мере увеличения возраста, причем они также в достоверной степени снижались при присоединении синдрома падений. Так, у людей среднего, пожилого и старческого возраста при ХОБЛ средней степени тяжести без синдрома падений значения коэффициента SH/МДА составляют, соответственно, $9,6 \pm 0,5$, $7,5 \pm 0,5$ и $5,8 \pm 0,4$; при присоединении синдрома падений – $5,9 \pm 0,4$, $4,1 \pm 0,4$ и $3,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$ (табл. 10). Таким образом, старение человека сопровождается усилением прооксидантных процессов, причем они в достоверно большей степени выражены при наличии ХОБЛ средней степени тяжести, а также в достоверной степени усиливаются при присоединении к ХОБЛ синдрома падений.

Наличие синдрома падений при ХОБЛ средней степени тяжести было достоверно сопряжено с развитием провоспалительной гиперцитокинемии. Как следует из полученных нами данных, имело место достоверное увеличение содержания в сыворотке крови основных провоспалительных цитокинов по мере старения у людей с соматической патологией, при этом присоединение синдрома падений было достоверно связано с увеличением провоспалительной гиперцитокинемии, $p < 0,05$.

*Сравнительная характеристика течения
оксидативных процессов у людей разного возраста на фоне сочетания
хронической обструктивной болезни легких и синдрома падений*

Возраст	Без ХОБЛ			С ХОБЛ		
	МДА мкмоль/л	SH мкмоль/л	SH/ МДА	МДА мкмоль/л	SH мкмоль/л	SH/ МДА
Без синдрома падений						
Средний	32,4 +1,4	318,4 +9,7	9,8 +0,5	32,7 +1,6	315,9 +8,6	9,6 +0,5
Пожилой	39,8 +1,2	290,2 +8,5	7,3 +0,5	38,9 +1,4	291,1 +7,9	7,5 +0,5
Старческий	45,9 +1,1	264,2 +7,8	5,8 +0,4	45,7 +1,2	265,5 +6,9	5,8 +0,4
С синдромом падений						
Средний	39,4 +1,6*	285,4 +8,5*	7,2 +0,05*	45,7 +1,4**	267,4 +6,8**	5,9 +0,4**
Пожилой	45,3 +1,4*	261,1 +7,9*	5,7 +0,5*	56,1 +1,1**	231,3 +6,8**	4,1 +0,4**
Старческий	49,2 +1,3*	231,2 +6,7*	4,7 +0,4*	55,1 +1,2**	202,1 +7,3**	3,7 +0,4**

* $p < 0,05$ для пациентов без ХОБЛ при наличии синдрома падений для всех возрастных групп по сравнению с пациентами без синдрома падений, ** $p < 0,05$ для пациентов с синдромом падений с ХОБЛ для всех возрастных групп по сравнению с пациентами без ХОБЛ.

Надо отметить, что мы также получили данные, согласно которым наличие ХОБЛ средней степени тяжести было в достоверной степени ассоциировано с повышением содержания цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- α по сравнению с пациентами без ХОБЛ, при этом присоединение к ХОБЛ синдрома падений знаменовало достоверное повышение провоспалительной гиперцитокинемии, $p < 0,05$ (табл. 11).

Тревожно-депрессивный синдром

Выявлено, что на фоне ХОБЛ средней степени тяжести отмечается усиление тревожно-депрессивных явлений, причем в достоверной степени последовательно в пожилом и старческом возрасте. В достоверной степени на фоне ХОБЛ изменялись такие критерии тревожно-депрессивных явлений как «ощущение неустойчивости в жизни», «чувство тоски», «чувство беспомощности», «ощущение безнадежности жизненной ситуации», «ощущение, что жизнь ничего не стоит». Надо отметить, что именно эти позиции в достоверной степени отличались от показателей в группе пациентов без ХОБЛ (табл. 12).

*Сравнительная характеристика течения
провоспалительных нейроиммуноэндокринных процессов у людей разного
возраста на фоне сочетания хронической обструктивной болезни легких
и синдрома падений*

Возраст	Без ХОБЛ				С ХОБЛ			
	IL-1	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-1	IL-2	IL-6	TNF- α
Без синдрома падений								
Средний	285,1 +9,8	85,3 +2,4	1,3 +0,2	115,0 +3,3	284,1 $\pm$ 9,7	84,9 +2,2	1,2 +0,3	116,1 +2,9
Пожилрой	302,1 +9,9	95,2 +2,1	1,7 +0,1	132,4 +2,6	301,8 $\pm$ 9,6	94,5 +2,2	1,6 +0,2	131,5 +2,4
Старчес- кий	321,8 +8,7	109,2 $\pm$ 2,4	2,1 +0,2	157,6 +2,5	320,5 $\pm$ 8,6	109,1 $\pm$ 2,3	2,2 +0,1	156,6 +2,7
С синдромом падений								
Средний	307,1 +9,7*	99,8 +2,1*	1,7 +0,1*	129,3 +2,8*	321,2 $\pm$ 8,6**	110,3 $\pm$ 2,0**	2,1 +0,1**	145,1 +2,5**
Пожилрой	331,3 +9,8*	109,1 $\pm$ 2,0*	2,2 +0,2*	148,5 +2,5*	351,2 $\pm$ 7,9**	123,5 $\pm$ 2,1**	2,6 +0,1**	165,2 +2,0**
Старчес- кий	350,0 +7,8*	123,6 $\pm$ 2,3*	2,9 +0,2*	179,2 +2,1*	367,3 $\pm$ 7,7**	141,1 $\pm$ 2,4**	3,5 +0,1**	197,1 +2,0**

* $p < 0,05$ для пациентов без ХОБЛ при наличии падений для всех возрастных групп, ** $P < 0,05$ для пациентов с падениями с ХОБЛ и без ХОБЛ для всех возрастных групп.

Нами доказано, что выявленные изменения психического статуса при ХОБЛ средней степени тяжести носят гормонально-обусловленный характер. В частности, у пациентов с ХОБЛ и без нее имеет место достоверное возраст-зависимое снижение уровня эндогенных опиоидов в сыворотке крови, в достоверно большей степени выраженное при ХОБЛ средней степени тяжести. Так, у людей среднего возраста соответственно без ХОБЛ и с ХОБЛ содержание мет-энкефалина составляло, соответственно, $785,8 \pm 35,2$ пг/мл и $654,5 \pm 31,5$ пг/мл, пожилого возраста – $585,3 \pm 31,2$ пг/мл и $421,7 \pm 27,6$ пг/мл, старческого возраста – $423,7 \pm 24,5$ пг/мл и $356,5 \pm 23,3$ пг/мл, $p < 0,05$. Аналогичная динамика выявлена при изучении уровней лейэнкефалина и β -эндорфина (табл. 13).

При изучении динамики уровня эндогенных опиоидов при сопутствующих ХОБЛ внелегочных проявлениях – миопатический синдром, андрогенный дефицит, падения, головокружение, снижение слуха, а также при полипрагмазии выявлена возрастная динамика поступательного снижения уровня этих гормонов ($p < 0,05$), причем между указанными системными проявлениями ХОБЛ не отмечено наличие достоверной разности темпа этого процесса.

Таблица 12

Симптоматика тревожно-депрессивного синдрома у пациентов разного возраста с хронической обструктивной болезнью легких (в баллах)

Критерий оценки	Без ХОБЛ			С ХОБЛ		
	Сред- ний возрас т	Пожилой возраст	Старчес- кий возраст	Сред- ний возраст	Пожи- лой возраст	Старчес- кий возраст
Удовлетворены ли Вы Вашей жизнью?	3,2+0,4	3,1+0,2	3,2+0,2	3,2+0,3	3,2+0,1	3,1+0,4
Есть у Вас ощущение неустойчивости и в жизни?	2,2+0,1	2,3+0,3	2,5+0,2	2,1+0,1	3,7+0,2*	4,1+0,1*, **
Часто ли у Вас возникает чувство тоски?	2,6+0,2	2,4+0,1	2,3+0,2	2,5+0,1	3,1+0,2*	3,9+0,2*, **
Часто ли у Вас бывает хорошее настроение?	3,2+0,2	3,3+0,1	3,4+0,1	3,3+0,1	3,4+0,2	3,3+0,2
Бывает ли у Вас чувство беспомощности?	1,3+0,1	1,4+0,2	1,4+0,1	1,2+0,2	1,8+0,2*	2,3+0,2*, **
Вы ощущаете себя полным сил и энергии?	2,5+0,2	2,4+0,3	2,4+0,3	2,4+0,1	2,3+0,1	2,3+0,2
Есть у Вас ощущение безнадежности жизненной ситуации?	1,2+0,5	1,3+0,3	1,5+0,1	1,3+0,3	2,6+0,2*	2,9+0,1*, **
Считаете ли Вы, что окружающие более счастливы?	1,3+0,2	1,2+0,1	1,1+0,1	1,2+0,1	1,1+0,2	1,1+0,2
Бывает ли у Вас ощущение, что Ваша жизнь ничего не стоит?	1,5+0,1	1,5+0,2	1,7+0,1	1,4+0,2	2,3+0,3*	2,9+0,1*, **

* $p < 0,05$ между пациентами пожилого, старческого и среднего возраста;

** $p < 0,05$ между пациентами пожилого и старческого возраста без ХОБЛ и с ХОБЛ.

Таблица 13

*Влияние хронической обструктивной болезни легких
на динамику уровня эндогенных опиоидов в крови пациентов разного
возраста*

Показатель	Возрастная Группа					
	Средний возраст		Пожилкой возраст		Старческий возраст	
	Без ХОБЛ	С ХОБЛ	Без ХОБЛ	С ХОБЛ	Без ХОБЛ	С ХОБЛ
Мет-энкефалин (пг/мл)	785,8 +35,2	654,5 +31,5*	585,3 +31,2	421,7 +27,6*	432,7 +24,5	356,5 +23,3*
Лейэнкефалин (пг/мл)	468,4 +32,1	389,7 +31,6*	366,5 +28,5	298,1 +26,4*	278,2 +30,1*	202,4 +26,6*
β-эндорфин (пмоль/л)	10,4 +1,8	7,8 +1,7*	8,6 +1,4	6,4 +1,6*	7,4 +1,2*	5,1 +1,0*

* $p < 0,05$ между возрастными группами у пациентов с ХОБЛ и внутри группы одного возраста по сравнению с пациентами без ХОБЛ.

Реабилитация при системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких: медико-организационное исследование

В сравнительном исследовании по изучению клинической эффективности разработанной схемы реабилитации пожилых больных с ХОБЛ выявлено преимущество реабилитационного воздействия, которое ориентировано на внелегочные проявления заболевания. Оно заключается в достоверно большем увеличении показателей физической работоспособности (по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой). В частности, в группе пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести до начала реабилитационных программ уровень физической работоспособности составлял $453,6 \pm 13,5$ кгм/мин, по мере проведения реабилитационных мероприятий имело место достоверное возрастание уровня физической работоспособности уже через три месяца ($497,8 \pm 13,6$ кгм/мин), которое продолжалось через шесть месяцев от начала реабилитации ($542,6 \pm 14,0$ кгм/мин), $p < 0,05$. Надо отметить, что через 18 месяцев от начала реабилитационных мероприятий в основной группе пациентов имел место достоверно более высокий уровень физической работоспособности как по сравнению с периодом до начала реабилитации, так и по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. Аналогичные достоверно значимые изменения были характерны для показателя теста с 6-минутной ходьбой и для значений теста толерантности к одышке. При этом нами выявлено, что реабилитационные мероприятия не оказывали достоверного влияния на состояние обструкции дыхательных путей, поскольку показатель объема форсированного выдоха за

первую секунду (ОФВ1) не изменился как в динамике реабилитации, так и между группами испытуемых (табл. 14).

Таблица 14
Данные о динамике состояния пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе исследования

Показатель состояния больного	Группа	До начала прог- мм	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
Физическая работоспособность (кгм/мин)	Конт- рольная	455,8 ±9,0	489,5 ±10,3	469,2 ±9,7	460,0 ±10,1	457,8 ±9,6	450,9 ±9,9
	Основ- ная	453,6 ±13,5	497,8 ±13,6	542,9 ±14,0*	532,4 ±12,8*	537,9 ±12,9*	511,0 ±11,8*
Тест с 6- минутной ходьбой	Конт- рольная	227,9 ±2,8	299,3 ±1,9	313,0 ±2,6	270,5 ±2,9	268,9 ±2,1	239,4 ±2,8
	Основ- ная	232,8 ±3,2	276,6 ±2,8	311,5 ±2,2	301,4 ±3,2*	297,4 ±2,9*	278,2 ±3,2*
Толерантность к одышке (в баллах)	Конт- рольная	4,5 ±0,1	5,9 ±0,4	6,3 ±0,2	5,8 ±0,4	5,9 ±0,2	5,6 ±0,3
	Основ- ная	4,4 ±0,2	6,7 ±0,3	7,9 ±0,1*	8,1 ±0,2*	8,0 ±0,3*	7,8 ±0,2*
ОВФ1 (%)	Конт- рольная	82,1 ±0,9	82,7 ±1,5	81,6 ±1,6	82,7 ±1,7	82,4 ±1,9	83,6 ±1,7
	Основ- ная	83,4 ±1,1	84,3 ±1,4	86,1 ±1,1	84,0 ±1,2	83,7 ±1,1	84,8 ±1,3

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе.

Кроме того, нами выявлено, что реабилитация при ХОБЛ средней степени тяжести в пожилом и старческом возрасте способствует положительной динамике цитокинового статуса без влияния на используемые показатели оксидативного статуса, что также свидетельствует об их эффективности (табл. 15).

Таблица 15
Сравнительная характеристика оксидативного гомеостаза под влиянием реабилитационных мероприятий

Показатель	Контрольная группа (пациенты среднего возраста)		Основная группа (пациенты пожилого и старческого возраста)	
	До реабилит.	После реабилит.	До реабил.	После реабил.
МДА (мкмоль/л)	42,1 ± 1,2	41,3 ± 1,1	41,1 ± 1,0	44,5 ± 1,4
SH (мкмоль/л)	291,5 ± 10,5	295,3 ± 9,6	291,4 ± 7,3	294,5 ± 10,8
SH / МДА	7,11 ± 0,2	7,21 ± 0,4	7,09 ± 0,4	7,09 ± 0,1

Динамика показателей иммунного воспаления носит следующий характер. При изучении динамики провоспалительного цитокина TNF- α выявлено, что при проведении традиционной терапии достоверной динамики содержания цитокина в сыворотке крови не выявлено: до реабилитации – $110,8 \pm 2,7$ пг/мл, после реабилитации – $111,9 \pm 3,1$ пг/мл, разность показателей не достоверна; при проведении реабилитационных мероприятий отмечено достоверное снижение уровня цитокина: до реабилитации – $111,0 \pm 2,9$ пг/мл, после реабилитации – $85,3 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,05$.

При изучении динамики интерлейкинового статуса выявлено, что под влиянием реабилитационных мер имело место достоверное снижение содержания провоспалительных цитокинов (табл. 16).

Таблица 16

Динамика содержания провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови

Показатель	Контрольная группа (пациенты среднего возраста)		Основная группа (пациенты пожилого и старческого возраста)	
	До реабил.	После реабил.	До реабил.	После реабил.
Интерлейкин-1 (пг/мл)	$347,1 \pm 10,7$	$351,2 \pm 9,9$	$350,9 \pm 11,8$	$304,7 \pm 9,5^*$
Интерлейкин-2 (пг/мл)	$153,8 \pm 10,2$	$154,7 \pm 10,1$	$151,9 \pm 9,7$	$112,4 \pm 10,2^*$
Интерлейкин-6 (пг/мл)	$4,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2^*$

* $p < 0,05$ между контрольной и основной группами по окончании наблюдения

Выявлено, что показатели качества жизни характеризовались достоверно более высокими значениями в основной группе пациентов, получавших реабилитацию, по сравнению с пациентами контрольной группы. В частности, значение показателя «общее здоровье» составляло $31,5 \pm 1,3$ и $23,1 \pm 1,2$, соответственно; «ролевое функционирование» – $30,7 \pm 1,2$ и $24,4 \pm 1,5$, соответственно; «физическое функционирование» – $30,1 \pm 1,9$ и $25,1 \pm 1,3$, соответственно; «жизнеспособность» – $31,4 \pm 1,8$ и $25,0 \pm 1,5$, соответственно; «психологическое здоровье» – $27,3 \pm 1,5$ и $23,8 \pm 1,4$; «ролевое эмоциональное функционирование» – $35,9 \pm 1,3$ и $30,4 \pm 1,1$ и «социальное функционирование» – $36,1 \pm 1,9$ и $30,7 \pm 1,2$, соответственно, $p < 0,05$.

Под влиянием проводимых комплексных реабилитационных мероприятий отмечается положительная динамика медико-социальных показателей течения изучаемых заболеваний в основной группе пациентов пожилого и старческого возраста. В частности, по окончании проведенных реабилитационных мероприятий в основной группе отмечалось достоверное снижение количества

обострений ХОБЛ по сравнению с пациентами контрольной группы - $1,83 \pm 0,01$ и $2,01 \pm 0,02$ случаев, соответственно; снизилась потребность в госпитализации, поскольку у пациентов основной группы отмечено достоверно более низкое количество госпитализаций по сравнению с пациентами основной группы - $0,44 \pm 0,01$ и $0,56 \pm 0,01$, соответственно; у работающих пенсионеров отмечено достоверно более низкая заболеваемость с временной нетрудоспособностью (ВН) - $0,93 \pm 0,03$ и $1,29 \pm 0,02$, соответственно. на фоне снижения средней длительности одного случая ВН; достоверно более низкими значениями в группе пациентов, прошедших реабилитацию, характеризовалось количество обращений в поликлинику - $1,95 \pm 0,02$ и $1,98 \pm 0,03$, соответственно, $p < 0,05$ (табл. 17).

Таблица 17

*Динамика медико-социальных показателей
течения хронической обструктивной болезни легких
под влиянием реабилитации*

Показатели	До реабилитации		После реабилитации	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Количество обострений	$2,35 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,03$	$2,01 \pm 0,02^*$	$1,83 \pm 0,01^*, **$
Количество госпитализаций	$0,97 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,01^*$	$0,44 \pm 0,01^*, **$
Количество обострений с ВН	$1,66 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,03$	$1,29 \pm 0,02^*$	$0,93 \pm 0,03^*, **$
Количество обращений в поликлинику	$2,3 \pm 0,02$	$2,4 \pm 0,04$	$1,98 \pm 0,03^*$	$1,95 \pm 0,02^*$
Средняя продолжительность одного случая ВН, в днях	$12,3 \pm 0,29$	$12,4 \pm 0,25$	$10,2 \pm 0,24^*$	$9,9 \pm 0,17^*$

* $p < 0,05$ разность показателей достоверна по сравнению с исходными показателями; ** $p < 0,05$ разность показателей достоверна между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной гериатрии ХОБЛ является актуальнейшей проблемой, так как она представляет собой ту патологию, которая занимает ведущее место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности как в общей популяции, так и среди лиц пожилого и старческого возраста.

Развитие ХОБЛ сопряжено с факторами, характеризующимися нейроиммуноэндокринной агрессией, такими как курение, поллютанты окружающей среды. Эти данные актуализируют вопрос изучения общепатологических механизмов развития ХОБЛ, в том числе ее внелегочных проявлений.

К основным внелегочным проявлениям ХОБЛ можно отнести когнитивные расстройства на фоне гипоксии головного мозга, остеопороз, миопатический

синдром (саркопения), тревожно-депрессивный синдром. Патогенетически эти состояния обусловлены, прежде всего, гипоксическим и гипоксемическим статусом, вероятно, провоспалительным статусом, активацией оксидативного стресса. Определено, что важнейшим направлением тактики ведения пациентов с ХОБЛ в плане курации внелегочных проявлений заболевания является реабилитация.

В связи с недостаточным уровнем разработки проблемы ведения пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ с учетом внелегочных проявлений данного заболевания нами проведено комплексное клинико-эпидемиологическое, нейроиммуноэндокринологические и медико-организационное исследование с применением набора методов, использующихся в современной гериатрии, направленное на выявление сопряженных с ХОБЛ общегериатрических симптомов и внелегочных проявлений заболевания; изучение нейроиммуноэндокринного статуса при ХОБЛ и отдельных внелегочных проявлениях заболевания; разработку оптимальных схем реабилитации пожилых пациентов с ХОБЛ с внелегочными проявлениями.

При проведении исследования получены следующие основные результаты.

ХОБЛ умеренной степени выраженности характеризуется, по данным эпидемиологического исследования, наличием ряда сопутствующих клинических состояний, которые взаимосвязаны с основной патологией патогенетически или в силу особенностей тактики ведения. К числу взаимосвязанных с ХОБЛ клинических гериатрических синдромов следует отнести падения, вестибулярное головокружение, снижение слуха. Эти состояния при ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте встречаются достоверно чаще по сравнению с группой лиц с другими хроническими заболеваниями.

Не выявлено связи с ХОБЛ таких гериатрических синдромов как мальнутриция, декубитальный, недержание мочи, нарушения стула, нарушения зрения и болевой синдром. Нами выявлено, что частота встречаемости мальнутриции у гериатрического контингента достоверно выше, чем у лиц среднего возраста, причем эти закономерности носят общеклинический характер и не зависят от отсутствия или наличия ХОБЛ.

При ХОБЛ достоверно более часто в пожилом и старческом возрасте встречаются падения, причем наиболее вероятными механизмами падений, по эпидемиологическим данным, являются полипрагмазия и миопатический синдром со слабостью мышц нижних конечностей, что необходимо учитывать в программах профилактики падений среди гериатрического контингента больных и в целом при разработке тактики лечебно-реабилитационных мероприятий.

В качестве основной причины вестибулярного головокружения при ХОБЛ выступает прием медикаментов, обладающих тропностью к вестибулярному аппарату. К таким препаратам, в первую очередь, относятся антибиотики группы аминогликозидов, которые часто назначают при обострении ХОБЛ, обладающие побочными эффектами и вызывающими вестибулярную дисфункцию. В этой связи ХОБЛ ассоциирована с вестибулярной дисфункцией по причине частого применения вестибулотропных препаратов.

При ХОБЛ отмечается достоверное увеличение частоты снижения слуха в пожилом и старческом возрасте, что обусловлено, на наш взгляд, хроническим гипоксическим состоянием, что угнетает микроциркуляцию в области внутреннего и среднего уха, усугубляя развитие в этих структурах склеротических явлений, а также более частое применение антибиотикотерапии, которая нередко обладает побочным ототоксическим эффектом.

При проведении исследования нами выявлено, что у здоровых мужчин имеет место недостоверная тенденция к снижению уровня свободного и общего тестостерона по мере увеличения возраста. В то же время, при умеренно выраженной ХОБЛ отмечается снижение уровней свободного и общего тестостерона, что приобретает достоверный характер, начиная с возраста 51 – 55 лет.

Выявлено, что у пожилых пациентов с ХОБЛ и синдромом возрастного андрогенного дефицита имеется достоверная тенденция к снижению содержания маркеров антиоксидантной защиты и увеличению содержания малонового диальдегида как показателя течения оксидативных процессов. Это позволяет сделать вывод о вкладе прооксидантного статуса в развитие депрессии синтеза тестостерона при ХОБЛ с развитием симптомокомплекса андрогенного дефицита.

В работе проведен анализ поведения сигнальных молекул, ассоциированных с дыхательной системой, при ХОБЛ и андрогенном дефиците. Выявлен ряд достоверных отличий в содержании сигнальных молекул при ХОБЛ и андрогенном дефиците от группы здоровых людей среднего и пожилого возраста.

В частности, отмечено достоверное снижение содержания мелатонина как в среднем, так и в пожилом возрасте по сравнению со здоровыми людьми, причем на фоне ХОБЛ выявлено также достоверное снижение уровня экскреции мелатонина именно в пожилом возрасте, что не характерно для лиц без патологии. Это позволяет предположить заинтересованность мелатонина в развитии андрогенного дефицита при ХОБЛ.

При ХОБЛ с синдромом андрогенного дефицита отмечается возрастное увеличение содержания 5-НТ, что патогенетически обуславливает значительный вазоконстрикторный эффект, который, вероятно, является одним из факторов формирования системных эффектов ХОБЛ, включая возрастной андрогенный дефицит.

Выявлено достоверно более высокое содержание ЕТ-1 при наличии ХОБЛ, а также достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в крови лиц пожилого возраста на фоне патологии. С учетом полученных данных можно предположить участие ST в генезе возрастного андрогенного дефицита на фоне ХОБЛ с учетом его универсальной способности ингибировать биосинтез белка в клетках и достоверно более высокого содержания при ХОБЛ в пожилом возрасте по сравнению со здоровыми лицами.

Полученные в работе данные позволяют сделать вывод о наличии прямой зависимости между снижением уровня натрийуретического пептида и наличием умеренной ХОБЛ с возрастным андрогенным дефицитом. Выявлено также достоверное снижение при ХОБЛ и андрогенном дефиците продукции кальцитонин-ген-родственного пептида.

Выявлено, что в плане оксидативного статуса происходит достоверное нарастание прооксидантных процессов и ослабление антиоксидантных по мере старения у пациентов как с ХОБЛ, так и с другой хронической патологией в стадии компенсации.

Вместе с тем, на фоне падений отмечается достоверно более выраженное усиление продукции малонового диальдегида и ослабление синтеза сульфгидрильных групп, что свидетельствует о вкладе прооксидантных изменений в формирование синдрома падений при ХОБЛ. Указанные процессы носят отчетливый возраст-зависимый характер, они достоверно возрастают по мере старения, выражены в минимальной степени у людей среднего возраста, усиливаются в пожилом возрасте и достигают пика в старческом возрасте.

Роль прооксидантных изменений в генезе падений подчеркивается доказанными нами более выраженными прооксидантными процессами при падениях на фоне таких распространенных при ХОБЛ патологических состояниях, как миопатический синдром, снижение слуха, головокружение, а также при полипрагмазии.

В работе нами показано, что падения при ХОБЛ сопровождаются достоверно более высоким уровнем провоспалительной гиперцитокинемии, причем содержание провоспалительных цитокинов увеличивается с возрастом.

Падения на фоне ХОБЛ и миопатического синдрома, снижения слуха, головокружения, а также при полипрагмазии характеризуются достоверно более высоким уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, причем с возрастом содержание провоспалительных сигнальных молекул в достоверной степени увеличивается.

Выявлено, что на фоне ХОБЛ отмечается усиление тревожно-депрессивных явлений, причем в достоверной степени последовательно в пожилом и старческом возрасте. В достоверной степени на фоне ХОБЛ изменялись такие критерии тревожно-депрессивных явлений у пожилых людей, как «ощущение невостремованности в жизни», «чувство тоски», «чувство беспомощности», «ощущение безнадежности жизненной ситуации», «ощущение, что жизнь ничего не стоит».

Нами доказано, что выявленные изменения носят гормонально-обусловленный характер. В частности, у пациентов с ХОБЛ и без нее имеет место достоверное возраст-зависимое снижение уровня эндогенных опиоидов в сыворотке крови.

При изучении динамики уровня эндогенных опиоидов при сопутствующих ХОБЛ внелегочных проявлениях – миопатический синдром, андрогенный дефицит, падения, головокружение, снижение слуха, а также при полипрагмазии выявлена возрастная динамика поступательного снижения уровня этих гормонов, причем между указанными нозологическими формами не отмечено наличие достоверной разности темпа этого процесса.

Разработаны подходы к проведению реабилитационных мероприятий у больных пожилого и старческого возраста с системными проявлениями ХОБЛ. Она основана на показаниях к отбору пациентов, оптимальном наборе методов,

подходах к оценке эффективности посредством применения лабораторных и медико-организационных методов.

В сравнительном исследовании по изучению клинической эффективности разработанной схемы реабилитации пожилых больных с ХОБЛ, выполненном с позиций "медицины, основанной на доказательствах", показано преимущество системного воздействия, которое ориентировано также и на внелегочные проявления заболевания.

Оно заключается в достоверно большем увеличении показателей физической работоспособности (по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой), качества жизни. В результате проведенных исследований также выявлено, что улучшенные в результате проведенной реабилитации показатели физической работоспособности и качества жизни сохраняются и после прекращения профилактических и реабилитационных мероприятий.

В этом заключается выявленное нами важное преимущество системных реабилитационных мероприятий перед традиционной тактикой ведения пациентов, для которой эффект последствия при рассматриваемой патологии не характерен.

Важно отметить, что применяемые методы физической реабилитации способствуют достоверной положительной динамике цитокинового статуса без влияния на используемые показатели оксидативного статуса, что является важным показателем их эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Для хронической обструктивной болезни легких в пожилом и старческом возрасте характерно развитие достоверно более выраженных по сравнению со средним возрастом и других соматических заболеваний прооксидантных и нейроиммуноэндокринологических изменений, которые являются патологической базой для формирования системных эффектов заболевания, носящих возраст-зависимый характер, таких как синдром падений и андрогенный дефицит.

2. Для хронической обструктивной болезни легких характерен дефицит тестостерона, сопряженный с активацией прооксидантных процессов, снижением содержания мелатонина, кальцитонин-ген-родственного пептида, повышением секреции эндотелина и серотонина, при этом возрастной андрогенный дефицит наступает достоверно раньше, чем у здоровых людей.

3. Синдром падений при хронической обструктивной болезни легких, который протекает коморбидно с такими распространенными возраст-ассоциированными состояниями, как миопатический синдром, снижение слуха, головокружение и полипрагмазия, сопровождаются достоверно более высоким уровнем прооксидантной активации и провоспалительной гиперцитокинемии, причем содержание провоспалительных цитокинов увеличивается с возрастом.

4. На фоне хронической обструктивной болезни легких отмечается усиление тревожно-депрессивных явлений, причем в достоверной степени последовательно в пожилом и старческом возрасте, что сопровождается достоверным снижением уровня эндогенных опиоидных гормонов. Проводимые в настоящее время лечебно-реабилитационные мероприятия направлены на купирование легочных проявлений хронической обструктивной болезни легких, не учитывают комплекс

системных проявлений заболевания, что в значительной степени снижает их значимость.

5. Проведенные исследования позволили впервые представить клинико-эпидемиологическую и нейроиммуноэндокринологическую картину основных внелегочных проявлений хронической обструктивной болезни легких у людей пожилого и старческого возраста. Установлено, что основные внелегочные проявления ХОБЛ (когнитивные расстройства, остеопороз, миопатии, тревожно-депрессивный синдром, патология слухового и вестибулярного аппарата, репродуктивная дисфункция и др.) патогенетически обусловлены нарушением синтеза и секреции ключевых сигнальных молекул, осуществляющих нейроиммуноэндокринные межклеточные взаимодействия, что позволяет расценивать их как возможные мишени для таргетной терапии указанных расстройств.

6. Разработанные реабилитационные программы, ориентированные на адаптацию пожилых пациентов к повседневной жизни при наличии системных проявлений хронической обструктивной болезни легких, которые заключаются в применении методов физической реабилитации, психотерапии, терапевтического обучения и аппаратной физиотерапии, в достоверно большей степени способствуют повышению качества жизни по сравнению с традиционной тактикой ведения пациентов.

7. Предлагаемый системно-ориентированный подход в ведении пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, основанный на клинико-эпидемиологических и нейроиммуноэндокринологических данных, позволяет применять программы реабилитации, ориентированные на купирование основных внелегочных гериатрических синдромов, что в результате повышает уровень физической работоспособности и функциональной независимости человека пожилого и старческого возраста, способствуя повышению степени его социализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о взаимосвязанных с хронической обструктивной болезнью легких клинических гериатрических синдромах, таких как падения, вестибулярное головокружение, снижение слуха, отсутствие связи с хронической обструктивной болезнью легких мальнутриции, декубитального синдрома, недержания мочи, нарушений стула, нарушений зрения и болевого синдрома целесообразно положить в основу создания «безопасной» среды пребывания человека пожилого и старческого возраста как на дому, так и в учреждениях стационарного типа.

2. Выявленное при хронической обструктивной болезни легких средней степени тяжести снижение уровней свободного и общего тестостерона, что приобретает достоверный характер, начиная с возраста 51 – 55 лет, диктует целесообразность внедрения скринингового метода выявления андрогенного дефицита с ранним началом заместительной гормональной терапии у мужчин старше 50 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких.

3. Полученные данные о нейроиммуноэндокринологических аспектах падений при хронической обструктивной болезни легких свидетельствуют о

необходимости выявления уровней провоспалительных цитокинов, что может быть использовано в практической деятельности как предиктор развития синдрома падений и обоснование необходимости применения комплекса профилактических мер в отношении данного синдрома.

4. Данные о снижении уровня эндогенных опиоидов при хронической обструктивной болезни легких целесообразно использовать как свидетельство необходимости применения антидепрессивных препаратов с оценкой их эффективности по динамике уровня эндогенных опиоидных молекул.

5. При разработке схем лечебно-реабилитационных мероприятий при хронической обструктивной болезни легких у людей пожилого и старческого возраста целесообразным является применение методов, которые не только купируют дыхательную дисфункцию, но и способствуют преодолению имеющихся внелегочных проявлений – методы физической реабилитации с тренировкой мышц конечностей, образовательные программы с обучением правилам физической активности, методы психотерапии, аппаратной физиотерапии со стимуляцией дыхательной мускулатуры, что в значительной степени повысит их эффективность.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ

1. Анализ соматических изменений при возрастном гипогонадизме/ А.Н.Ильницкий, В.В.Башук, К.И.Прощаев, О.А.Борисов, Т.В.Павлова, Г.И.Гурко, Н.М.Позднякова // *Фундаментальные исследования*. – 2011. - № 5. – С. 68-72.

2. *Гурко Г.И.* Медицинская помощь пожилым больным с хронической обструктивной болезнью легких, ранее работавшим в экстремальных ситуациях// *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2010. - № 22 (93). – Вып. 12/1. – С. 20-22.

3. *Гурко Г.И.* Поэтапная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких у пожилых/Г.И. Гурко//*Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2011. – Вып. 13/1. – С. 85-87.

4. *Гурко Г.И.* Физиотерапия в реабилитации пожилых людей с хронической обструктивной болезнью легких/Г.И. Гурко//*Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2011. – Вып. 13/1. – С. 78-82.

5. *Дмитриева Т.В.* Антидепрессивные эффекты реабилитации при симультанной дыхательной и гастроэнтерологической патологии в гериатрии/ Т.В. Дмитриева, Г.И. Гурко// *Фундаментальные исследования*. – 2011. - №6. С. 54-56.

6. *Дмитриева Т.В.* Эффективность реабилитационных программ при симультанной дыхательной и гастроэнтерологической патологии в пожилом возрасте/Т.В. Дмитриева, Г.И. Гурко//*Фундаментальные исследования*. - №9 (ч. 1). – С. 53-56.

7. К вопросу об анализе качества жизни и биологического возраста у людей пожилого возраста/Н.М.Куницына, К.В.Перельгин, К.И.Жиглатова, Г.И.Гурко // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 89-93.

8. К вопросу о медицинской реабилитации пожилых лиц, ранее работавших в экстремальных условиях/А.Н.Ильницкий, С.У. Мурсалов, Г.И.Гурко, К.В.Перельгин, Д.С.Медведев //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 16 (87). – Вып. 11. – С. 90-93.

9. Медико-организационные принципы реабилитационно-профилактической работы с пациентами пожилого возраста/ Г.Н.Совенко, В.В.Фесенко, О.А.Борисов, О.А.Болховитина, К.В.Перельгин, Д.С.Медведев, Г.И.Гурко, Н.М.Куницына//Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 22(93). – Вып. 12/1. – С.10-12.

10. Медицинская реабилитация и профилактика инвалидности у лиц пожилого и старческого возраста и новые экономические условия в здравоохранении/ Н.М.Куницына, К.В.Перельгин, Г.И.Гурко//Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99) Вып. 13/1– С.171-175.

11. Нейроиммуноэндокринные аспекты полиморбидных состояний у лиц пожилого возраста и у лиц с преждевременным старением / К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий, Н.И. Жернакова, Л.И. Постникова, Н.М. Позднякова, М.А. Чицова, Г.И. Гурко, О.А. Борисов, А.Л. Грабежев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2011. - № 4 (99). – Вып. 13/1. – С. 28-32.

12. Нейроиммуноэндокринные эффекты этанола в развитии патологии внутренних органов/ С.И.Рапопорт, И.М.Кветной, А.Н.Ильницкий, К.И.Прошаев, Н.И.Жернакова, А.Пожарскис, Д.С.Медведев, Г.И.Гурко, К.В.Перельгин // Клиническая медицина. – 2012. - № 3. – С.40 –44.

13. Основные клинические синдромы в гериатрической практике/ С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, Я.В. Журавлева, К.В. Перельгин, Г.И. Гурко// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – Вып. 16/1. – С. 102-106.

14. Особенности ведения пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ А.Н.Ильницкий, Г.И.Гурко, Н.И.Жернакова, И.С.Захарова, К.В.Перельгин, Д.С.Медведев, М.М.Киселевич, А.Пожарскис // Клиническая медицина. – 2012. - № 2. – С. 21-24.

15. Реализация бригадного принципа как одно из направлений кадровой политики в организации работы врачей с гериатрическими пациентами/Н.И. Жернакова, А.Н. Ильницкий, И.С. Захарова, Д.С. Медведев, К.В. Перельгин, Г.И. Гурко, Н.М. Позднякова, Н.М.Куницына//Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). – Вып. 13/1– С. 162-165.

16. Физиотерапия в системе оказания медицинской помощи пожилым/ К.И.Прошаев, Д.С.Медведев, Г.И.Гурко, К.В.Перельгин, Н.М.Куницына //

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 4. – С. 420-422.

17. Эффективность этапной профилактики инвалидности у пациентов старших возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких/ Н.М.Куницына, Г.И.Гурко, Е.В.Юдина, А.Н.Ильницкий//Фундаментальные исследования. – 2011. - № 10 (ч. 3). - С.517-519.

Монографии

18. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии (избранные очерки)/ Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Гурко Г.И., Мурсалов С.У. // Санкт-Петербург: Наука, 2012. - 572 с.

Статьи в других журналах и сборниках

19. Гурко Г.И. Нейроэндокринные эффекты физической реабилитации пожилых военнослужащих с хронической обструктивной болезнью легких/ Г.И.Гурко // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010 . - № 3. – С. 53-56.

20. Ильницкий А.Н. Реабилитация пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких/ А.Н.Ильницкий, Г.И.Гурко // Современные проблемы реабилитации: Сб. науч. тр. Полоцкого государственного университета. – Новополоцк: Изд-во ПГУ, 2010. – С. 44-47.

21. Ильницкий А.Н. Современные подходы к лечению бронхолегочной патологии и пожилых больных/ А.Н.Ильницкий, Г.И.Гурко // Современные проблемы реабилитации: Сб. науч. тр. Полоцкого государственного университета. – Новополоцк: Изд-во ПГУ, 2010. – С. 108-111.

22. Инновационные технологии создания терапевтической среды для пожилых и старых людей как способ обеспечения их активного долголетия/ К.И.Прошаев, А.Н.Ильницкий, С.У.Мурсалов, Е.Кокеш, Г.И.Гурко, К.В.Перельгин //Сб. статей – матер. конф. «Проблемы обеспечения долголетия». – СПб.– 2010. – С. 134-138.

23. Некоторые особенности терапии пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ А.Н.Ильницкий, Г.И.Гурко, А.Пожаркис // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2011 . - № 3. – С. 23-27.

24. Реализация бригадного принципа как одно из направлений кадровой политики в организации работы врачей с гериатрическими пациентами/ К.И.Прошаев, А.Н.Ильницкий, М.М.Кисилевич, М.А.Чижова, Д.С.Медведев, К.В.Перельгин, Г.И.Гурко, И.С.Захарова // Сб. науч. тр. ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрава» «Организационные основы кадровой политики в здравоохранении РФ». – М. – 2010. – С. 91-94.

Тезисы докладов

25. Биологический возраст и бронхолегочная патология/ Р.А.Федосеев, Г.И.Гурко, К.И.Жиглатова // Пульмонологические заболевания в современной медицине: Мат. рег. научно-практ. конф. – Челябинск; Вита, 2010. – С. 18-19.

26. Влияет ли возрастной гипогонадизм на течение бронхообструктивных заболеваний?/ К.В.Боярова, Г.И.Гурко, А.Пожаркис // «Пульмонология и терапевтическая практика»: Мат. конф. – М., 2010. – С. 48.

27. Возрастной гипогонадизм у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких/ Г.И.Гурко, А.Пожаркис, К.А.Иванова // Геронтологический

журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. - № 2 (Мат. 3 Межд. Научно-практ. конф. «Геронтологические чтения – 2010»). – С. 37.

28. *Гришкевич Г.Л.* Терапевт промышленной поликлиники и пациент с ХОБЛ: проблемы взаимодействия/ Г.Л.Гришкевич, Г.И.Гурко // Конференция учреждений ведомственного здравоохранения. – Новополюк: Полимир, 2008. – С. 25.

29. *Гурко Г.И.* Динамика показателей физического состояния пациентов с ХОБЛ умеренной степени под влиянием комплексной терапии и реабилитации. Сборник материалов межрегиональной очно-заочной конференции с международным участием "Актуальные проблемы клинической геронтологии". Белгород: БелГУ, - 2009. – С. 28-29.

30. *Гурко Г.И.* Клинико-эпидемиологический анализ распространенности бронхолегочной патологии у лиц старших возрастных групп/ Г.И.Гурко, К.И. Жиглатова // Сочетанная патология в амбулаторной практике: Мат. конф. – Киев: ОГП-центр, 2007. – С. 31.

31. *Гурко Г.И.* Особенности диспансеризации пожилых больных с пульмонологическими заболеваниями/ Г.И.Гурко // Актуальные проблемы терапии: Мат. конф. – Харьков, 2009. – С. 25.

32. *Гурко Г.И.* Состояние цитокинового статуса у пациентов с бронхиальной астмой/ Г.И.Гурко, К.В.Боярова // «Пульмонология и терапевтическая практика»: Мат. конф.. – М., 2010. – С. 43.

33. *Гурко Г.И.* Цитокинемическая напряженность в генезе усугубления течения хронической обструктивной болезни легких у пожилых людей/ Г.И.Гурко// Респираторная медицина: Сб. научных трудов. – Гродно, ГрГМУ, 2011. – С. 18-21.

34. К вопросу о нейроиммуноэндокринные сдвигах при бронхолегочной патологии / Г.Н.Совенко, Г.И.Гурко, Л.А.Велюшков, М.А.Чижова, А.Н.Ильницкий // Патология человека и клиническая практика: Мат. научно-практ. конф. – Донецк; 2010. – С. 24-25.

35. *Мартынова Г.М.* Подходы к неотложной терапии бронхообструктивного синдрома в условиях поликлинического приема/ Г.М.Мартынова, Г.И.Гурко // Современный взгляд на лечение соматической патологии: Мат. рег. научно-практ. конф. – Белгород: Поколение, 2010. – С. 16.

36. Особенности функциональной диагностики бронхообструктивного синдрома у людей пожилого возраста / М.А.Чижова, Г.И.Гурко, К.И.Прошаев // Респираторная медицина: Сб. научных трудов. – Гродно, ГрГМУ, 2011. – С. 37-40.

37. *Петров А.Б.* Хроническая обструктивная болезнь легких и возможности ее терапии в реальных клинических условиях/А.Б.Петров, Г.И.Гурко//Конф. «Амбулаторная терапия и частная практика». – М.: Ваша клиника, 2009. – С. 34.

38. *Пожарский А.* Клинико-биохимические взаимосвязи при ХОБЛ на фоне возрастного андрогенного дефицита/ А.Пожарский, Г.И.Гурко // «Пульмонология и терапевтическая практика»: Матер. конф.. – М., 2010. – С. 54.

39. Полиморбидность в гериатрии с позиций интерниста / И.С.Захарова, К.И. Прошаев, Г.И. Гурко//Матер. Международной научно-практической конф.

"Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней". - Белгород: БелГУ, 2010. – С. 33-34.

40. Проблема диагностики и лечения возрастного гипогонадизма у мужчин при соматической и нервно-психической патологии/ А.Пожарский, А.Н.Ильницкий, К.А.Иванова, Г.И.Гурко // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. - № 2 (Матер. 3 Межд. Научно-практ. конф. «Геронтологические чтения – 2010»). – С. 42-44.

41. Проблемы терапии сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии/Л.А.Ходеева, К.И.Прошаев, Г.Н.Совенко, М.А.Чижова, Г.И.Гурко // Современный взгляд на лечение соматической патологии: Матер. рег. научно-практ. конф. – Белгород: Поколение, 2010. – С. 16.

42. *Iltnitski A. Chronic obstructive pulmonary disease and oxidative stress/ A.Iltnitski, G.Gurko // Geriatricky den v Brne. – Brno: MU LF, 2010. – P. 23.*

ГУРКО Глеб Игоревич СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ (клинико-
эпидемиологическое, нейроиммуноэндокринологическое и медико-организационное
исследование) // Автореф. дисс. ... доктора мед. наук.: 14.01.30. – СПб., 2012. – 36 с.

Подписано в печать « » 2012. Формат 60/84 1/16.

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

Тираж 100 экз. Заказ 76.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО «Принт-Экспресс»

197101, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5 лит. А.

- 30 -

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильницкий А.Н.** (2011) Геронтологический журнал им. Ф.В.Купревича, 3, 1-2, 23 – 29 **Кокосов А.Н.** (2005) Руководство по пульмонологии, СПб., 317 с. **Шабалин В.Н.** (2005) Руководство по геронтологии, М., 376 с. **Чучалин А.Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких, М., Том 1, 265 с. **Kubesova G.** (2008) Geriatria pro praxi, Praga, 324 P. **Topinkova E.** (2010) Gerontologia, 44, 2, 45 – 49